

Die Kondensation von
cyclischen γ - und δ -Ketosäuren mit primären Aminen
und über
Phenylcyclohexan- und Isoindol-Derivate

DISSERTATION

von

Ernst Schefczik

1958

Die Kondensation von cyclischen
 γ - und δ -Ketosäuren mit primären Aminen
und über
Phenylcyclohexan- und Isoindol-Derivate



Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

E r n s t S c h e f c z i k
aus
Brünn

Als Dissertation genehmigt von der Naturwis-
senschaftlichen Fakultät der Universität
Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1958

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann

Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Buchta

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Herrn Privatdozent Dr. E. B u c h t a
bin ich für seine wertvollen Anregungen
und für die großzügige Unterstützung
meiner Arbeit zu tiefem Dank verpflichtet.

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut
für organische Chemie der Universität
Erlangen in der Zeit vom Dezember 1955
bis Oktober 1957 durchgeführt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I n h a l t

<u>Theoretischer Teil</u>	Seite
I. Einführung und Zusammenfassung	1
II. Kondensation von cyclischen γ -Ketosäuren mit primären Aminen	8
a) Einleitung	8
b) Versuche mit Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)	11
c) Versuche mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)	14
d) Versuche mit Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1)	15
e) Versuche mit 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)- essigsäure-(1)	17
f) Versuche mit 1-Methyl-cyclohexanon-(2)- essigsäure-(1)	21
g) Versuche mit Tetralon-(1)-essigsäure-(2)	22
h) Zusammenfassung	23
III. Kondensation von cyclischen δ -Ketosäuren mit primären Aminen	26
a) Einleitung	26
b) Versuche mit Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)	28
c) Versuche mit 1-Methyl-cyclohexanon-(2)- propionsäure-(1)	34
d) Versuche mit 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)- propionsäure-(1)	35
e) Versuche mit 3-Phenyl-cyclohexanon-(2)- propionsäure-(1)	35
f) Versuche mit 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)- propionsäure-(1)	37
g) Zusammenfassung	39
IV. Ringschluß von cyclischen γ - und δ -Ketosäure- estern mit Hilfe von Ammonacetat	40

V. Untersuchung von cyclischen ϵ -Ketosäuren auf ihre Eignung zum Ringschluß mit primären Aminen	43
a) Cyclopentanon-(2)-buttersäure-(1)	43
b) Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1)	43
VI. Synthese der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)	45
a) Einleitung	45
b) 1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) und seine Reaktionen	48
1) Äther und Ester	50
2) Aminoverbindungen	51
3) Verhalten gegen Carbonylreagentien	51
4) Oxydation	53
c) 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)	54
VII. Synthese hydrierter Isoindole mit angularer Phenylgruppe	56
a) Einleitung	56
b) Reduktion der 1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonsäure	57
1) 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4)	57
2) 1-Phenyl-1,2-bis-tosyloxymethyl-cyclohexen-(4)	59
3) 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan	59
c) Austausch des Ringsauerstoffs im 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid gegen Iminogruppen, Hydrierung und Reduktion der entstandenen Dicarbonimide	60

Experimenteller Teil

1,5-Dimethyl- Δ^4 -pyrrolon-(2) (XIX)	63
1-Aza-2-keto- Δ^9 -octahydroazulen (XXIII)	63
N-Phenyl-1-aza-2-keto- Δ^9 -octahydroazulen (XXIV)	63
N-p-Tolyl-1-aza-2-keto- Δ^9 -octahydroazulen (XXV)	64
2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)-p-toluidids (XXVI)	65
N-Phenyl-1-aza-2-keto-decahydroazulen (XXVII)	65
N-Phenyl-1-aza-decahydroazulen (XXVIII)	66
3-Keto-5,6-pentamethylen- Δ^6 -tetrahydropyridazin (XXIX)	67
Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) (XXX)	67
1-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-indolon-(2) (XXXV)	68
Reaktion von Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) mit Methylamin; Isolierung einer Verbindung $C_{15}H_{19}NO_3$ (XXXVI)	68
Reaktion von Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) mit Anilin; Isolierung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons XXXVIII	69
Äthan-1,2-bis-N,N'-[4,5-trimethylen- Δ^4 -pyrrolon-(2)] (XL)	70
9-Phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (XLII)	70
1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (IV)	71
1,9-Diphenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (XLIII)	71
1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindol (V)	72
1-Methyl-9-phenyl-octahydroindol (XLV)	72
1-Methyl-9-phenyl-octahydro-indolon-(2) (XLIV)	73
1-Methyl-9-phenyl-octahydroindol (XLV)	
(durch $LiAlH_4$ -Reduktion von XLIV)	74
9-Phenyl-octahydro-indolon-(2) (XLVIII)	74
9-Phenyl-octahydroindol (IL)	75
$LiAlH_4$ -Reduktion des 9-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-indolon-(2)	75
1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-anilid (I)	76
Tetralon-(1)-essigsäure-(2)-amid (II)	76

Tetralon-(1)-essigsäure-(2)-anilid (LII)	77
1-Methyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXII)	77
2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-methylanilids (LXIV)	78
1-Phenyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXIII)	78
Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV)	78
cis-Octahydro-carbostyryl (LXVI)	79
cis-Decahydro-chinolin (LXVII)	79
LiAlH_4 -Reduktion des Δ^9 -Hexahydro-carbostyrils (LXV); Isolierung des trans-Decahydro-chinolins (LXVIII) und des trans-2-Oxy-decahydro-chinolins (LXIX)	80
N-Benzoyl-2-oxy-decahydro-chinolin (LXX)	81
trans-Decahydro-chinolin (LXVIII) durch Reduktion von LXIX	81
Reaktion von Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) mit β -Naphthylamin; Isolierung des Di- β -naphthylamins (LXXI)	82
N,N'-Di-2-keto- Δ^9 -octahydro-chinolyll (LXXIII)	82
1,2-[N,N'-Di-2-keto- Δ^9 -octahydro-chinolyll-]äthan (LXXIV)	82
1,4-[N,N'-Di-2-keto- Δ^9 -octahydro-chinolyll]-benzol (LXXV)	83
10-Methyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXVI)	83
1,10-Dimethyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXVII)	84
1-Phenyl-10-methyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXVIII)	84
1,10-Dimethyl- Δ^8 -octahydro-chinolin (LXXIX)	85
1,10-Dimethyl-decahydro-chinolin (LXXX)	85
10-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIII)	86
1-Methyl-10-phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIV)	86
8-Phenyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXXXV)	87
1-Methyl-8-phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXVI)	87
LiAlH_4 -Reduktion des 8-Phenyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyrils; Isolierung des 2-Oxy-8-phenyl-decahydro- chinolins (LXXXVII)	88

N-Benzoyl-2-oxy-8-phenyl-decahydro-chinolin (LXXXIX)	89
1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)- äthylester (XCa)	89
1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (XC)	90
9-Phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (XLII) (Durch Kondensation von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)- äthylester (IIIa) mit Ammonacetat)	91
Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV) (Durch Kondensation von Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester mit Ammonacetat)	91
10-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIII) (Durch Kondensation von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)- äthylester (LXXXIIa) mit Ammonacetat)	92
Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) (XXX) (Durch Kondensation von Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester mit Ammonacetat)	92
Cyclopentanon-(2)-buttersäure-(1)-p-toluidid (XCVI)	92
Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-buttersäure-(1)- diäthylester (C)	93
Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1) (XCVIII)	93
Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1)-p-toluidid (CI)	94
Reaktion von Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1) mit Methylamin; Isolierung der Verbindung CII	94
Reaktion von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) mit Bromessigsäureäthylester	95
Trennung der beiden isomeren Phenylcyclohexanon-essigsäuren	95
1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) (CVII)	96
1-Phenyl-3-methoxymethylen-cyclohexanon-(2) (CIX)	97
Versuch zur Darstellung des 1-Phenyl-3-benzoyl-oxymethylen-cyclohexanon-(2) (CX)	97
1-Phenyl-3-aminomethylen-cyclohexanon-(2) (CXI)	98
Bis-1-phenyl-cyclohexanon-(2)-methylen-(3)-imin (CXII)	98

1-Phenyl-3-methylanilinomethylen-cyclohexanon-(2) (CXIII)	98
1-Phenyl-3-cyan-cyclohexanon-(2) (CXV)	99
7-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-indazol (CXVII)	100
1,7-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-indazol (CXVIIIa)	100
Oxydation des 1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) (CVII) mit KMnO_4 ; Isolierung der α -Phenyl-adipinsäure (CXIX)	100
1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III)	101
1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (LXXXII)	102
Reaktion der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin	102
Reaktion der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin	103
1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (IIIa)	103
1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-methylester (IIIb)	103
1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (LXXXIIa)	104
Enol-Lacton der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (XLI)	104
Anhydrid der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (CXIII)	105
β -[1-Phenyl-2-oxy-cyclohexyl-(1)]-äthanol (CXXIV)	105
1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI)	106
1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäure (CXXVII)	106
1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXVIII)	106
Reaktion von 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXVIII) mit gasförmigem Bromwasserstoff	107
1-Phenyl-1,2-bis-tosyloxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXXI)	108

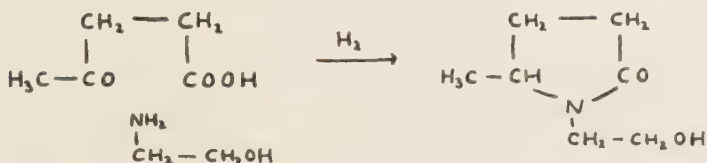
Reaktion von 1-Phenyl-1,2-bis-tosyloxymethyl-cyclohexen-(4) mit Kaliumcyanid (Isolierung des inneren Äthers CXXXII)	108
1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan (CXXXIII)	109
Reaktion von 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan mit gasförmigem Bromwasserstoff (Isolierung des inneren Äthers CXXXIV)	109
1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimid (CXXXVa)	109
N-Methyl-1-phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimid (CXXXVb)	110
1,N-Diphenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimid (CXXXVc)	110
1-Phenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIa)	111
N-Methyl-1-phenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIb)	111
1,N-Diphenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIc)	111
8-Phenyl-octahydro-isoindol (XVIIa)	112
N-Methyl-8-phenyl-octahydro-isoindol (XVIIb)	113
2,8-Diphenyl-octahydro-isoindol (XVIIc)	113
N,N'-Äthylen-di-1-phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXVIII)	114
N,N'-p-Phylen-di-1-phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXIX)	115

Theoretischer Teil

I. Einführung und Zusammenfassung

Zu den vielen allgemeinen und speziellen Synthesen des Pyrrolringsystems sind seit einigen Jahrzehnten auch solche getreten, die von δ -Ketosäuren und primären Aminen als Ausgangsstoffen ausgehen. Sie lassen sich nach dem Reaktionsmechanismus in zwei Gruppen zusammenfassen:

a) Zusammenhydrieren von δ -Ketosäuren mit primären Aminen bzw. mit Nitroverbindungen, z.B. nach R.B. Moffet ¹⁾.



Weitere Beispiele siehe bei B. Emmert ²⁾ sowie bei R.L. Frank, W.R. Schmitz und B. Zeidmann ³⁾.

Den Verlauf dieser Reaktion kann man sich so vorstellen, daß die Ketogruppe durch den katalytisch erregten Wasserstoff zur sekundären Alkoholgruppe reduziert wird. Die gebildete δ -Oxy-säure reagiert dann mit dem primären Amin, das im Falle von Nitroverbindungen erst bei der Hydrierung entsteht, unter Bildung von Pyrrolidonderivaten. Letztere liefern bei der Ringöffnung mit Mineralsäuren nicht mehr die ursprünglichen δ -Ketosäuren zurück.

b) Die zweite Gruppe der Pyrrolringsynthesen aus δ -ketosäuren und primären Aminen hat das gemeinsame Kennzeichen, daß die ringschließende Ketogruppe durch eine -CO- oder -COOR-Gruppe in β -Stellung aktiviert ist. Als Beispiele seien erwähnt die Reaktion zwischen Acetbernsteinsäureester und primären Aminen nach W.O. Emery ⁴⁾.

1) J. org. Chemistry 14, 862 (1949).

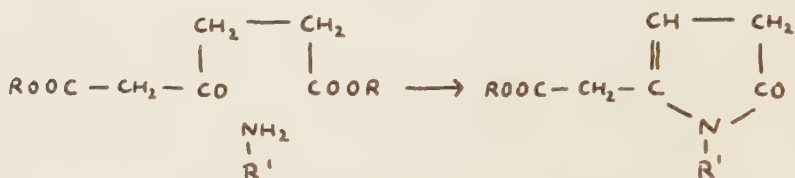
2) Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 913 (1907).

3) Org. Syntheses 27, 28 (1947).

4) Liebigs Ann. Chem. 260, 137 (1890).



und die Reaktion von β -Keto adipinester mit primären Aminen nach P. Ruggli und A. Maeder ⁵⁾.



weitere Beispiele siehe bei H. Fischer und E. Adler ⁶⁾, B.R. Baker, R.E. Schaub und J.H. Williams ⁷⁾ sowie C.A. Grob und P. Ankli ⁸⁾.

Bei diesen Reaktionen ist leicht einzusehen, daß die Enolisierung der ringschließenden Carbonylgruppe durch die zweite Carbonyl- bzw. Carbonestergruppe in β -Position so stark begünstigt wird, daß hier ein Ringschluß schon unter milden Bedingungen möglich ist. Auch hier liefern die entstehenden Pyrrolone bei Ringöffnung nicht die Ausgangsstoffe zurück, da letztere gegen so starke Bedingungen, wie sie die Spaltung der Säureamidbindung erfordert, empfindlich sind.

Bei den einfachen β -Ketosäuren, wie z.B. Lävulinsäure, β -Benzoylpropionsäure oder Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) fehlt der unter b) genannte enolisierende Einfluß. Man kann in diesen Verbindungen das Vorhandensein einer Enolform nicht nachweisen. Dieses mangelnde Enolisierungsbestreben ist wahrscheinlich der Grund, daß Ringschlußreaktionen zwischen derartigen Säuren und primären Aminen ohne Gegenwart von Wasserstoff noch keinen Eingang in die präparative organische Chemie gefunden haben.

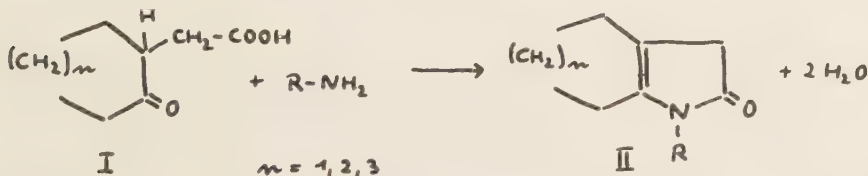
5) Helv. chim. Acta 25, 936 (1942).

6) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 197, 237 (1931).

7) J. org. Chemistry 17, 116 (1952).

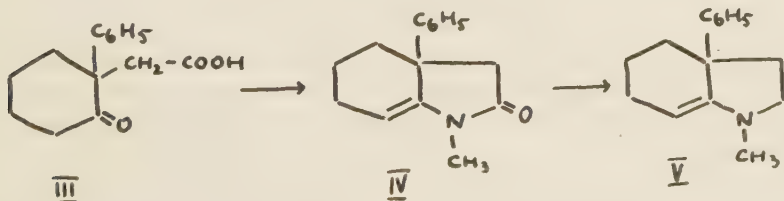
8) Helv. chim. Acta 32, 2010 (1949).

In der vorliegenden Arbeit werden wir zeigen, daß auch solche δ -Ketosäuren unter bestimmten strukturellen Voraussetzungen - die Ketogruppe muß in einem Ring liegen - sich zum Ringschluß mit primären Aminen eignen. Man braucht nur die Säure (I) zusammen mit dem Amin in einem geschlossenen Gefäß einige Stunden auf Temperaturen von 150 bis 200° zu erhitzen.



In vielen Fällen liefert der Ringschluß gute Ausbeuten und ist zur Darstellung solcher 4,5-Polymethylen-pyrrolone-(2) (II) in präparativem Maßstabe durchaus brauchbar.

Wir fanden diese Reaktion, als wir 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäureäthylester-(1) (IIIa) mit wässriger Methylaminlösung im Einschlußrohr umsetzten. Statt des erwarteten 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-N-methylamids isolierten wir eine kristalline Verbindung, die keine Ketonreaktionen mehr zeigte und nach der Elementaranalyse ein Mol Wasser weniger enthielt ⁹⁾. Diese Verbindung konnten wir auch aus der freien Säure (III) oder deren Enol-Lacton bei gleicher Behandlung erhalten. Wir schrieben ihr die Konstitution des 1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindolon-(2) (IV) zu und konnten diese Annahme durch Überführung von IV in das bereits beschriebene 1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindol (V) ¹⁰⁾ beweisen ⁹⁾.

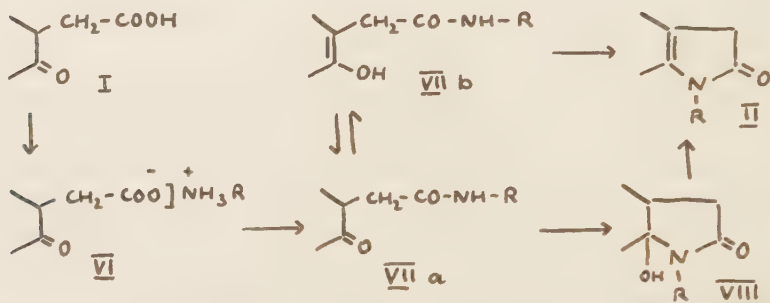


9) Diplom-Arbeit E. Scheffczik, Erlangen 1956.

10) W.E. Bachmann u. E.J. Fornefeld, J. Amer. chem. Soc. 73, 51 (1951).

Die Anwendung dieser Reaktion auf andere cyclische δ -Ketosäuren und weitere primäre Amine ist im Abschnitt II unserer Arbeit beschrieben. Durch verschiedene Hinweise in der Literatur sahen wir uns genötigt, eine kurze Zusammenfassung unserer Ergebnisse vorzeitig zu veröffentlichen ¹¹⁾.

In zwei Fällen der von uns untersuchten δ -Ketosäuren entstanden Säureamide anstelle von Lactamen. Dieses Ergebnis war zugleich ein Hinweis darauf, wie man sich den Reaktionsverlauf der Lactambildung vorzustellen hat. Der erste Schritt der Reaktion besteht zweifellos in der Bildung eines Ammoniumsalzes (VI) der δ -Ketosäure (I). Dieses wird dann in der Hitze zum Säureamid (VIIa) dehydratisiert und letzteres schließt mit der Ketogruppe den Ring zum Lactam II.

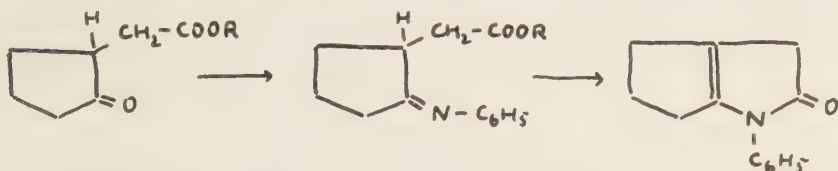


Die Wasserabspaltung aus dem Säureamid kann über verschiedene Zwischenstufen gedeutet werden. Einmal über die Enolform VIIb, zum anderen über eine Anlagerungsverbindung der Struktur VIII. Die Versuchsergebnisse sprechen für die Enolform VIIb als Zwischenstufe, denn Substituenten, die die Enolisierung begünstigen, erleichtern auch zugleich den Ringschluß. Dies zeigt der Vergleich von Äävulinsäure und β -Benzoylpropionsäure, die nur geringe Neigung haben, einen Lactamring zu schließen, mit den auf Seite 1 und 2 genannten Beispielen des Acetbernsteinsäureesters und β -Keto adipinesters.

Ein weiterer noch denkbarer Weg, daß das Amin zuerst an der Ketogruppe angreift, scheidet aus, da sich Schiff'sche Basen nur mit wasserabsaltenden Mitteln bilden, aber nicht im wässrigen Medium.

11) E. Buchta u. E. Scheffczyk, Angew. Chem. 69, 307 (1957).

R. Mayer ¹²⁾ hat vor kurzem über einen derartigen Fall der Bildung eines Pyrrolon-Derivates berichtet:



Die Ringschlußreaktion zwischen cyclischen δ -Ketosäuren und primären Aminen ließ sich ohne weiteres auf cyclische δ -Ketosäuren (IX) übertragen. Sie zeigte hier noch bessere Ergebnisse, die im Teil III der vorliegenden Arbeit zusammengefaßt sind. Hierbei entstehen 5,6-Polymethylen-3,4-dihydro-pyridone-(2) (X).

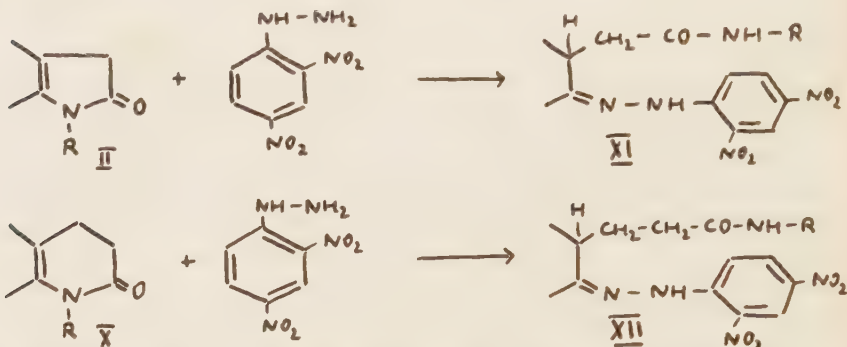


Bei anderer Gelegenheit machten wir die Beobachtung, daß sich in bestimmten Fällen auch ein Ringschluß erreichen läßt, wenn man die Ester von cyclischen δ - oder δ -Ketosäuren mit Ammonacetat und Eisessig in Benzol kocht. Diese Reaktionsweise wird gesondert im Teil IV unserer Arbeit beschrieben.

Die Hoffnung, auch ε -Ketosäuren mit primären Aminen zu 7-Ring-Lactamen umsetzen zu können, erfüllte sich nicht. Ebenso wenig erhielten wir einen Ringschluß mit einer δ -Ketosulfonsäure.

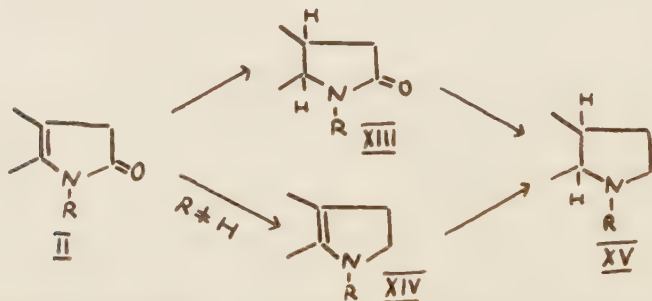
Nach unseren Versuchen scheint die Reaktion also auf die Bildung von 5- und 6-Ring-Lactamen beschränkt zu sein. Beide Klassen von Verbindungen werden beim Erwärmen mit Mineralsäuren wieder in die Ausgangsstoffe aufgespalten. Der Ringschluß ist also reversibel und unterscheidet sich auch dadurch von den vorher unter a) und b) zitierten Verfahren.

Einige der Lactame öffnen den Hetero-Ring auch mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin unter Erhaltung der Säureamidbindung. Hier konnte eine Gesetzmäßigkeit insofern festgestellt werden, als nur Lactame mit bicyclischer Doppelbindung reagieren. Sie liefern bei der Einwirkung von mineral-saurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone XI bzw. XII der entsprechenden Säureamide:



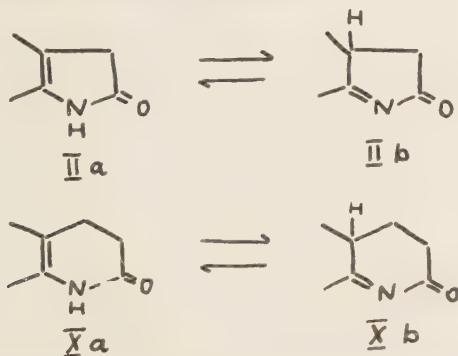
Bei anderer Lage der Doppelbindung, z.B. bei IV, erfolgt keine Ringöffnung.

Die 5- und 6-Ring-Lactame lassen sich katalytisch hydrieren. Bei nachfolgender Reduktion mit Lithiumalanat erhält man cyclische Basen XV, wie hier am Beispiel eines 4,5-Polymethylen-pyrrolon-(2) (II) dargestellt sei:



Versucht man dagegen, zuerst die -CO-Gruppe mittels Lithiumalanat durch -CH₂- zu ersetzen, so gelingt dies nur bei solchen Lactamen, die am Stickstoff einen von H verschiedenen Substituenten tragen. Die auf diesem Wege erhaltenen ungesättigten Basen XIV sind recht unbeständige Substanzen, die sich nur in Form von Derivaten charakterisieren lassen. Durch Hydrierung kann man sie in die gesättigten Basen XV verwandeln.

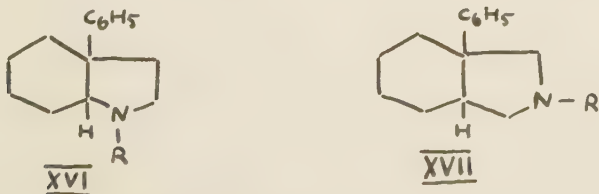
Die Reduktion der am Stickstoff unsubstituierten Lactame mit Lithiumalanat verläuft komplizierter und liefert mehrere Reaktionsprodukte nebeneinander. Der Grund dafür ist in der besonderen Struktur dieser Verbindungen zu suchen, die in zwei tautomeren Formen geschrieben werden können.



Beide Strukturen bieten dem Lithiumalanat jeweils zwei Angriffspunkte. Bei IIa und Xa sind es die C=O-Doppelbindung und das schwach acide Wasserstoffatom am Stickstoff, bei IIb und Xb die C=O- und die C=N-Doppelbindung.

Im Abschnitt VI unserer Arbeit beschreiben wir die Darstellung isomerenfreier 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und -propionsäure-(1), zweier Ketosäuren, deren Verwendung zu Ringschlüssen mit primären Aminen in den Teilen II bis IV geschildert wird.

Der letzte Abschnitt, VII, ist schließlich der Synthese von hydrierten Isoindolen mit angulärer Phenylgruppe (XVII) gewidmet. Diese sind strukturisomer zu den in Teil II genannten 9-Phenyl-octahydroindolen (XVI).

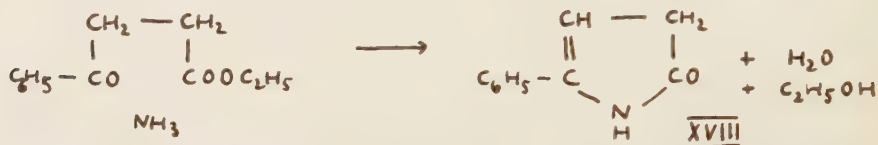


In beiden Fällen sind die Ringe cis-verknüpft.

II. Kondensation von cyclischen δ -Ketosäuren mit primären Aminen

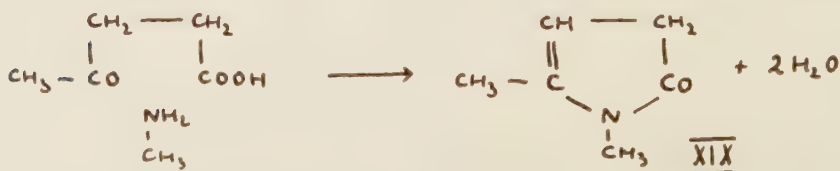
a) Einleitung

Bei genauer Durchsicht der Literatur fanden wir eine Notiz von M. Kugel ¹³⁾, der β -Benzoyl-propionsäureäthylester mit alkoholischem Ammoniak umgesetzt und aus dem Reaktionsgemisch mehrere Stoffe in geringer Menge isoliert hat. Einer davon, ein orange-farbener Körper vom Schmp. 233° , hatte die Zusammensetzung $C_{10}H_9ON$. Seine Konstitution konnte Kugel ebenso wie die der anderen Reaktionsprodukte wegen Substanzmangel nicht ermitteln. Daher gibt er die Struktur dieses Stoffes als die des 5-Phenyl-pyrrolon-(2) (XVIII) nur unter Vorbehalt an.



Auch uns gelang es nicht, β -Benzoyl-propionsäure mit primären Aminen im Einschlußrohr zu Lactamen umzusetzen. Im Falle von Methylamin konnten wir die eingesetzte Ketosäure zurückgewinnen. Bei einem Versuch mit Ammoniak war es uns nicht möglich, aus dem dunkel gefärbten Rohrinhalt definierte Verbindungen zu isolieren.

Als nächster versuchte R. Lukeš ¹⁴⁾, Pyrrolone aus Lävulinsäure und primären Aminen zu gewinnen. Er erhielt zwar in geringer Menge 1,5-Dimethyl-pyrrolon-(2) (XIX) vom Schmp. $62-63^{\circ}$ durch trockene Destillation des Methylammoniumsälzes der Lävulinsäure, doch ließ sich die Reaktion auf andere Amine nicht übertragen.



13) Liebigs Ann. Chem. 299, 63 (1898).

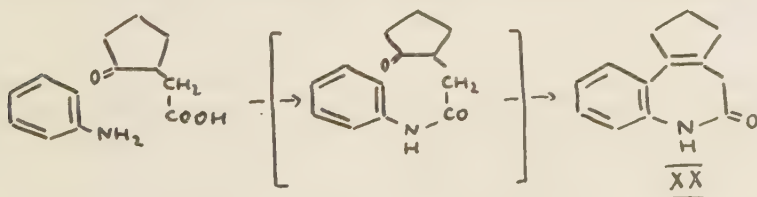
14) Collect. Trav. chim. Tchechoslov. I, 128 (1929).

Beilsteins Handbuch der org. Chemie 21 EII 223,
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.

Diese Angaben können wir durch eigene Versuche bestätigen. Wir setzten Lävulinsäure mit Methylamin im Einschlußrohr um und erhielten bei der Destillation des Reaktionsproduktes das bei 62° schmelzende Pyrrolon XIX in 18-proz. Ausbeute. Bei einem versuch mit Ammoniak war der Rohrinhalt schwarz und verkohlt.

Da diese Ergebnisse wenig erfolgversprechend waren, dehnten wir unsere Untersuchungen ausschließlich auf cyclische δ -Ketosäuren aus. Hier scheint die Ringschlußreaktion begünstigter zu sein, da die Ruhelagen von Keto- und Carboxylgruppe durch die Fixierung der Ketogruppe im Ring im Durchschnitt nicht so weit voneinander entfernt sind.

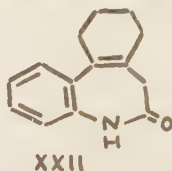
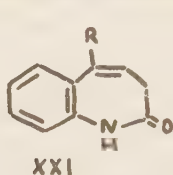
Über die Kondensation von cyclischen δ -Ketosäuren mit primären Aminen zu Pyrrolonen war bis zum Abschluß unserer Arbeit in der Literatur nichts bekannt. Lediglich A. Bertho ¹⁵⁾ teilte vor kurzem mit, daß es ihm nicht gelungen ist, Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) bzw. deren Derivate mit primären Aminen in der gewünschten Richtung zu kondensieren. Bei der Umsetzung dieser Ketosäure mit primären aromatischen Aminen in Gegenwart saurer Katalysatoren erhielt er statt der erwarteten Pyrrolone 4,5-Cyclopenteno- Δ^4 -homocarbostyryle (XX) in 20-proz. Ausbeute.



Auch diese Reaktion verläuft nach A. Bertho über die Stufe der Säureamide. Die enolisierte Ketogruppe kondensiert dann unter dem Einfluß von Protonenspendern in die ortho-Stellung des aromatischen Rings. Der genannte Autor konnte diese Reaktion auch auf andere δ -Ketosäuren erweitern; er schreibt wörtlich: "Es zeigte sich weiterhin, daß sich auch Lävulinsäure und β -Benzoyl-propionsäure sowie insbesondere auch Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit primären aromatischen Aminen und deren Hydrochloriden umsetzen". und "Die Ausbeute an den 5-alkyl- und 5-aryl-substituierten Δ^4 -Homocarbostyrylen (XXI) ist mäßig (3,5-12%); sie steigert sich

15) Chem. Ber. 90, 29 (1957).

bei jenen mit angegliedertem Fünfring (XX) auf 20% und bei jenen mit angegliedertem Sechsring (XXII) auf über 50%".



Diese Arbeit erschien im Januar 1957 in den "Chemischen Berichten". Im Mai 1957 veröffentlichten wir in einer Zuschrift an die "Angewandte Chemie" eine Zusammenfassung unserer ersten Ergebnisse über die Kondensation von cyclischen δ -Ketosäuren, darunter auch Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1), mit primären Aminen zu 4,5-Polymethylen- Δ^4 -pyrrolonen-(2) (II) ¹¹⁾. Damals berichteten wir auch über die Ringaufspaltung mit Mineralsäuren und erwähnten die Reduzierbarkeit der Lactame mit Lithiumalanat.

Vier Monate darauf erschien nun eine weitere Arbeit von A. Bertho und H. Kurzmann ¹⁶⁾ "Die cyclisierende Kondensation von Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit primären aromatischen Aminen". Hierin widerruft A. Bertho seine ursprüngliche Auffassung von der Konstitution der Reaktionsprodukte als 4,5-Cyclohexeno- Δ^4 -homocarbostyrile (XXII), sondern gibt jetzt an, es seien N-Aryl-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroindole (II, n = 2). Diese Verbindungen werden durch Erhitzen von Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit primären aromatischen Aminen erhalten. Ein Zusatz von sauren Katalysatoren hat, wie A. Bertho und H. Kurzmann jetzt angeben, keinen Einfluß auf die Reaktion. Als Strukturbeweis führen die genannten Autoren die schon von uns erwähnte Aufspaltbarkeit mit Mineralsäuren an. Die in dieser Veröffentlichung ¹⁶⁾ angegebene Ringschlußreaktion als auch die ganze Gruppe der von den Verfassern dargestellten N-Aryl-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroindole ist in unserer Zuschrift vom Mai 1957 bereits enthalten.

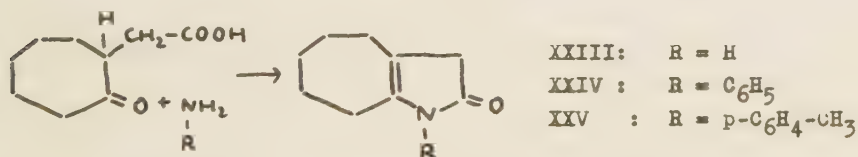
Ferner ist dazu noch folgendes zu bemerken: A. Bertho und H. Kurzmann ¹⁶⁾ zitieren unsere Zuschrift ¹¹⁾ mit dem Hinweis, daß wir für die genannte Reaktion die Anwendung von Druck beschreiben. Davon ist aber in unserer Veröffentlichung nicht die Rede gewesen. Wir haben als experimentelle Bedingung lediglich das Erhitzen im geschlossenen Gefäß angegeben. Diese Versuchsbedingung wurde nicht

¹⁶⁾ Chem. Ber. 90, 2319 (1957).

im Hinblick auf eine Druckanwendung gewählt, sondern um ein möglichst breites Anwendungsgebiet für die Reaktion zu erschließen. Denn nur im geschlossenen Gefäß kann man auch flüchtige Amine im Überschuß mit α -Ketosäuren zusammen erhitzen. Auch bei den nicht-flüchtigen aromatischen Aminen zogen wir das Arbeiten im Einschlußrohr der Reaktion im offenen Gefäß vor, denn primäre aromatische Amine sind autoxydabel und geben beim Erhitzen unter Luftzutritt gefärbte Produkte. Dies wird beim Arbeiten im geschlossenen Gefäß, insbesondere unter Stickstoff-Füllung, vermieden.

b) Versuche mit Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)

Die Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) stellten wir nach der Vorschrift von Pl.A. Plattner, A. Fürst und K. Jirasek ¹⁷⁾ her. Sie wurde durch Destillation gereinigt und war in Übereinstimmung mit den Autoren nicht fest zu erhalten. Zur Gewinnung von Lactamen wurde sie mit den betreffenden primären Aminen bzw. mit Ammoniak im Einschlußrohr erhitzt. Die Ringschlußprodukte enthalten das Ringsystem des Azulens, in dem das C-Atom 1 durch N ersetzt ist; es sind also hydrierte 1-Aza-azulene.



Mit Ammoniak entstand das 1-Aza-2-keto- Δ^9 -octahydro-azulen (XXIII) vom Schmp. 275°, jedoch nur in geringer Menge. Das mit Methylamin erhaltene Reaktionsprodukt konnte selbst durch mehrfache Destillation nicht gereinigt werden. Auch durch Ausschütteln mit Säuren oder Basen ließ es sich nicht von den ihm anhaftenden Nebenprodukten befreien.

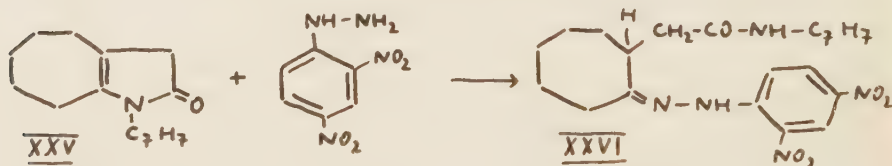
Mit ausgezeichnete Ausbeute gelang dagegen die Kondensation mit aromatischen Aminen. Das Lactam XXIV, das N-Phenyl-1-aza-2-keto- Δ^9 -octahydro-azulen, zeigte anfangs ein sonderbares Verhalten. Die aus wässr. Methanol erhaltenen prachtvoll glänzenden Kristalle

17) Helv. chim. Acta 29, 733 (1946).

wurden beim Liegen an der Luft zusehends matter, die Verbindung wies deutlich zwei Schmelzpunkte auf. Zuerst schmolz sie bei 75-76° unter Gasentwicklung, erstarrte dann und schmolz erneut bei 87-88°. Diese Befunde deuteten auf einen Gehalt an Kristallwasser, der aber wegen des allzuleichten Verwitterns nicht bestimmt wurde. Nach Erhitzen über den Schmp. i. Vak. und Umkristallisieren aus wasserfreien Solventien konnte die Verbindung XXIV in anderer Kristallform und analysenrein erhalten werden.

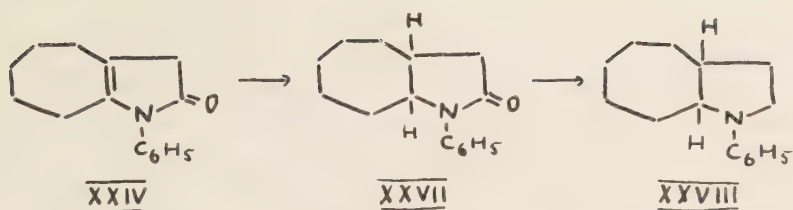
Um diese Beobachtung zu vervollständigen, wurde die Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) auch noch mit p-Toluidin kondensiert. Hier zeigte sich das gleiche Bild, nur verlor die Verbindung XXV ihr Kristallwasser nicht so leicht. Elementaranalyse und Gewichtsverlust beim Trocknen deuten auf einen Wassergehalt von 1/2 Mol pro Mol Lactam. Die wasserfreie Verbindung, auf die gleiche Weise wie oben erhalten, schmilzt bei 107-109°.

Beim Behandeln von XXV mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in alkoholischer schwefelsaurer Lösung wird der Lactamring geöffnet und es entsteht das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon XXVI des Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1)-p-toluidids.



XXIV ließ sich in Gegenwart von Pd leicht hydrieren. Das hydrierte Produkt XXVII kristallisiert zunächst mit 1 Mol Wasser. Die vom Wasser befreite Verbindung hat denselben Schmp. von 83°, auch der Mischschmelzpunkt wird merkwürdigerweise nicht erniedrigt. Vermutlich verliert die Verbindung schon unterhalb des Schmp. das gesamte Kristallwasser und verhält sich dann wie die wasserfreie Verbindung. Durch Reduktion von XXVII mit LiAlH₄ kommt man zum 1-Aza-N-phenyl-decahydro-azulen(XXVIII). Bei der Reduktion solcher Substanzen verfahren wir stets nach der Vorschrift von V.M. Mičović und M.L. Mihailović¹⁸⁾, die uns insbesondere bei der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte wertvolle Dienste leistete.

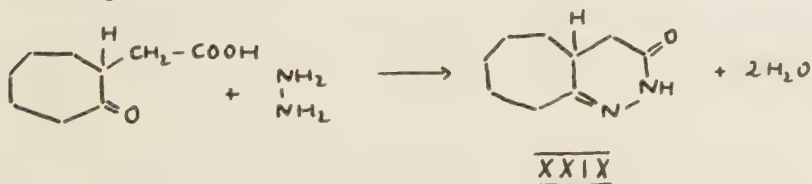
18) J. org. Chemistry 18, 1190 (1953).



Die Base XXVIII ist kristallin und schmilzt bei 62,5-63,5°. Sie löst sich zwar in HCl, doch konnte kein festes Hydrochlorid erhalten werden. Methyljodid reagiert auch nicht wie mit anderen tertiären Basen unter Bildung eines quartären Ammoniumjodids. Durch den Phenylrest am Stickstoff scheint die Basizität soweit verringert zu werden, daß Salze solcher Basen nicht sehr beständig sind. Wir konnten lediglich ein Pikrat herstellen, das wir zur Vermeidung von Zersetzung in Gegenwart überschüssiger Pikrinsäure umkristallisierten. Es färbt sich beim Erhitzen zusehends dunkler und schmilzt bei 152-154° unter Zersetzung.

Wir nehmen an, daß die beiden Ringe in XXVII und XXVIII cis-verknüpft sind. An einem späteren Beispiel, am Δ^9 -Hexahydro-carbo-styryl, konnten wir nämlich nachweisen, daß die katalytische Hydrierung das cis-Isomere liefert.

Mit Hydrazinhydrat im Einschlußrohr umgesetzt, erhielten wir aus der Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) das Pyridazinon XXIX vom Schmp. 108-110°.



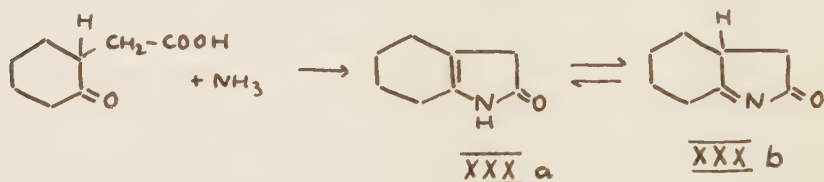
Dies steht im Einklang mit dem Verhalten anderer γ -Ketosäuren, z.B. der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) ¹⁹⁾, aber im Gegensatz zu der von uns beobachteten Umsetzung einer δ -Ketosäure mit Hydrazin (siehe Seite 33).

19) E.B. Carton, H.F. Lederle, L.H. Schwartzmann u. G.F. Woods, J. Amer. chem. Soc. 74, 5126 (1952).

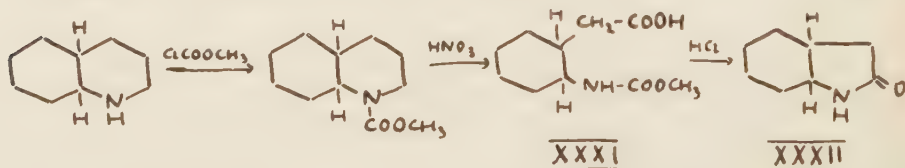
c) versuche mit Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)

Die Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) wurde nach den Angaben von Chang-Kong Chuang und Chi-Ming Ma ²⁰⁾ bereitet und zur Reinigung einmal aus Benzol umkristallisiert. Sie verhielt sich in der Ringschlußreaktion mit primären Aminen ähnlich der Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1).

Mit Ammoniak im Einschlußrohr umgesetzt, lieferte sie das Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) (XXX) vom Schmp. 236-242° (Zers.). Da es nur in geringer Ausbeute anfällt, bereitete seine Isolierung aus der flüssigen Reaktionsmischung einige Schwierigkeiten. Erst nach mehreren ergebnislosen Ansätzen konnten wir die feste Verbindung fassen.



Sie ließ sich in Gegenwart von Pd bei Normaldruck nicht hydrieren. Die hydrierte Verbindung XXXII wäre deswegen interessant gewesen, weil schon E. Bamberger und S. Williamson ²¹⁾ sie in Händen zu haben glaubten. Die Reaktionsfolge der genannten Autoren sei hier kurz skizziert:

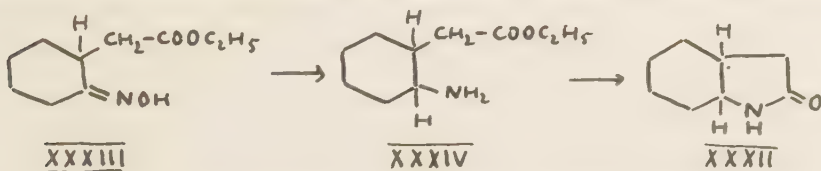


E. Bamberger u. S. Williamson geben an, sie verfügten über so wenig Material, daß sie die mit allem Vorbehalt gegebenen Formeln XXXI und XXXII ("Oxindol des Hexamethylens") weder durch Analyse noch durch genaues Studium der Abbauprodukte zu stützen vermochten. Sie bezeichnen XXXII als einen schön kristallisierenden Körper von hohem Schmp.

20) Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 873 (1935).

21) ebenda 27, 1458 (1894).

E.G. Clair, F.H. Clarke, W.A. Edmiston und K. Wiesner ²²⁾ erhielten das cis-Hexahydro-oxindol (XXXII) durch Hydrierung von Cyclohexanon-oxim-(2)-essigsäureäthylester-(1) (XXXIII) und anschließendes mehrtägiges Kochen des Amino-esters XXXIV in Alkohol:



Sie beschreiben XXXII als Flüssigkeit vom Sdp. 144-145°/5 mm.

Den hier ins Auge fallenden Zusammenhang von Cyclohexanderivaten mit der Indolreihe konnten wir durch unsere Untersuchungen über die Lactame der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) erweitern.

Mit Methylamin wurde keine reine Verbindung erhalten. Weitaus besser gelang die Kondensation mit Anilin zum 1-Phenyl- Δ^8 hexahydro-indolon-(2) (XXXV), farblose Kristalle vom Schmp. 122-123°. A. Bertho u. H. Kurzmann ¹⁶⁾ geben 122-122,5° für den Schmp. an.



XXXV reagiert mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin wie XXV. Beim Kochen von XXXV mit Mineralsäure werden die Ausgangsstoffe zurück-erhalten.

d) Versuche mit Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1)

Diese Ketosäure wurde nach der Vorschrift von R.P. Linstead u. E.M. Meade ²³⁾ dargestellt und aus Benzol/Petroläther 1:1 umkristallisiert. Sie widersetzte sich lange unseren Bemühungen, mit primären Aminen einen Ring zu schließen.

22) Can. J. Research **28B**, 745 (1950) ; C.A. **1951**, 4711 b .

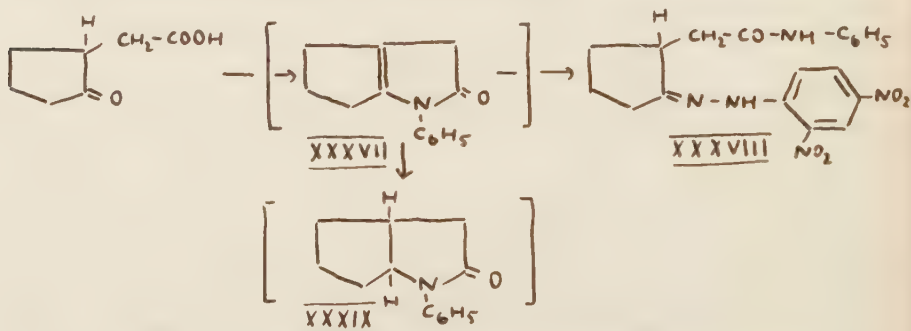
23) J. chem. Soc. [London] **1934**, 940 .

Beim Erhitzen mit Ammoniak im Einschlußrohr erfolgte Verkohl-
 lung. Mit Methylamin konnten wir, ebenso wie bei den vorher unter-
 suchten δ -Ketosäuren, auch nicht das gewünschte Lactam erhalten.
 Doch konnten wir hier wenigstens ein anderes Produkt (XXXVI) vom
 Schmp. 200-207° (Zers.) isolieren. Letzteres zeigt keine Keton-
 und Säureeigenschaften mehr. Der Analyse nach ist es aus 2 Mol
 Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) und 1 Mol Methylamin unter Aus-
 tritt von 3 Mol Wasser entstanden:



Über seine Konstitution konnten wir keine Klarheit gewinnen.

Bei der Kondensation von Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) mit
 Anilin erhielten wir nach Aufarbeitung ein zähes Öl, das trotz
 mehrmaliger Destillation keine Neigung zum Kristallisieren zeigte.
 Die Anwesenheit von 1-Phenyl-4,5-trimethylen- Δ^4 -pyrrolon-(2)
 (XXXVII) in dem Destillat wurde durch mehrere Reaktionen wahr-
 scheinlich gemacht. Einmal liefert das Produkt mit 2,4-Dinitro-
 phenylhydrazin orangefarbene Kristalle des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons
 XXXVIII vom Schmp. 197-204°. Das Anilin hatte also auf jeden Fall
 mit der Carboxylgruppe der Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) reagiert.
 Zum anderen wird bei der katalytischen Hydrierung 85% der für XXXVII
 berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen.

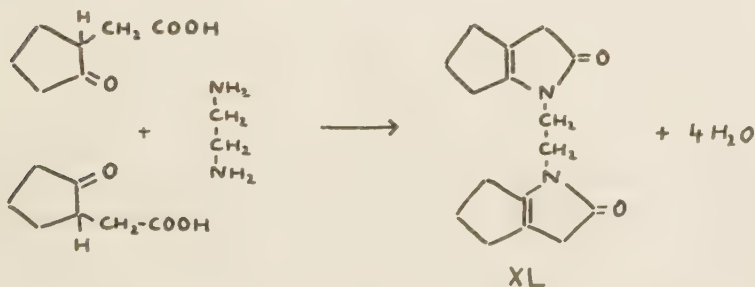


Nach der Hydrierung reagiert die Substanz nicht mehr mit
 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Aber die feste Verbindung XXXIX konn-
 te, wohl wegen der anhaftenden Nebenprodukte, nicht isoliert wer-
 den. Auch A. Bertho u. H. Kurzmann konnten kein einheitliches
 Reaktionsprodukt aus Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) und Anilin
 gewinnen 16).

Die Lactame XXXVII und XXXIX waren schon bekannt. R. Mayer ¹²⁾ beschrieb die Darstellung von XXXVII (siehe Seite 5), A. Bertho ¹⁵⁾ erhielt XXXIX aus dem Lacton der cis-Cyclopentanol-(2)-essigsäure-(1) und Anilin.

Die Mißerfolge bei den bisher beschriebenen Kondensationsversuchen mit der Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) liegen wohl daran, daß hier mehr Nebenprodukte entstehen, von denen die erwarteten Verbindungen schwer getrennt werden können. Eine Betrachtung der sterischen Verhältnisse in der Zusammenfassung am Schluß dieses Abschnitts (II,h) macht dieses Verhalten der Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) verständlich. Sollte eine Kondensation mit Diaminen gelingen, dann war bei den zu erwartenden Bis-Lactamen ein höherer Schmelzpunkt und damit eine leichtere Isolierbarkeit zu erwarten.

Der erste Versuch mit Äthylendiamin brachte sogleich ein positives Ergebnis. Es gelang uns, aus dem Reaktionsprodukt eine Fraktion bei 204°/0,05 mm herauszudestillieren, die in der Vorlage erstarrte. Nach dem Umkristallisieren wurden kleine farblose Prismen vom Schmp. 189-193° erhalten, deren Analysenwerte sehr gut mit den für das Bis-Lactam XL berechneten übereinstimmten.

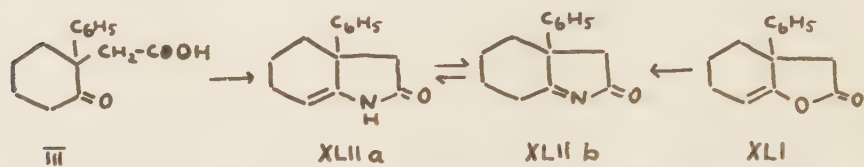


e) Versuche mit 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III)

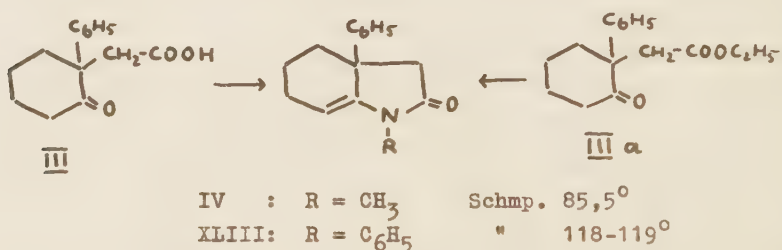
An dieser δ -Ketosäure hatten wir die Ringschlußreaktion mit primären Aminen erstmals beobachtet. Wir stellten sie nach einem Verfahren her, das E. Scheffczyk 1956 in seiner Diplom-Arbeit angegeben hat. Da sich die Methode allgemein zur Synthese von Derivaten des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) eignet und hierbei interessante Zwischenprodukte auftreten, werden wir diese Ergebnisse gesondert im Abschnitt VI der vorliegenden Arbeit beschreiben.

Von allen von uns untersuchten α -Ketosäuren gab die 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III) bei der Ringschlußreaktion mit primären Aminen die besten Resultate. Nicht nur, daß die Ausbeuten fast quantitativ sind, die Lactame fallen auch sofort frei von Nebenprodukten in großer Reinheit an.

Mit Ammoniak lieferte sowohl die freie Säure III als auch ihr Enol-Lacton XLI zentimeterlange Nadeln oder Tafeln des Lactams XLII a vom Schmp. 179-181°.

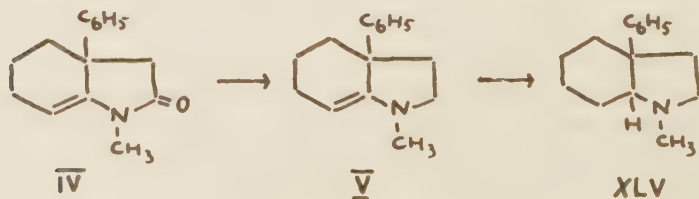


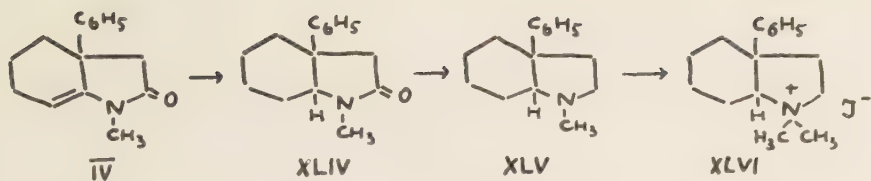
Auf analoge Weise wurden die Verbindungen IV und XLIII aus der freien Säure III oder deren Äthylester IIIa und den entsprechenden Aminen gewonnen:



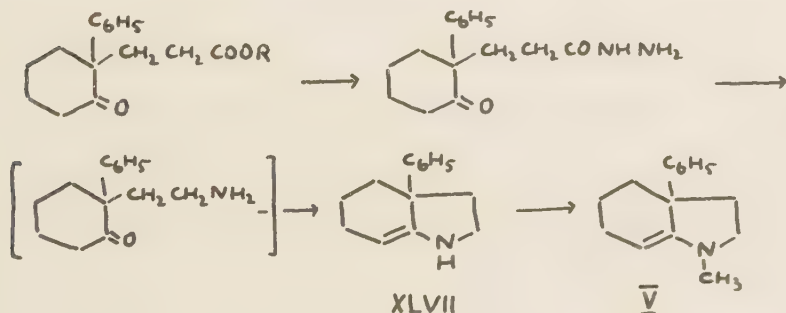
Bei schwachen Basen wie z.B. Anilin ist zur Vermeidung von Nebenreaktionen die Verwendung der freien Säure oder des Esters vorzuziehen. Keines der drei Lactame reagiert mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, aber alle regenerieren beim Kochen mit Mineralsäuren die Ausgangsstoffe.

Aus dem Lactam IV wurde auf zwei verschiedenen Wegen das 1-Methyl-9-phenyl-octahydroindol (XLV) dargestellt:





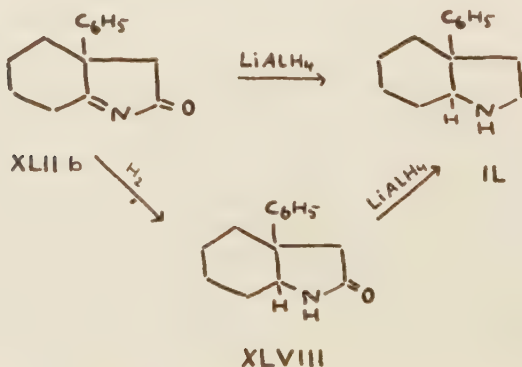
Die Lithiumalanat-Reduktion des 1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindolon-(2) (IV), dieses Lactams also, an Hand dessen wir die Ringschlußreaktion auffanden, war zugleich dessen Konstitutionsbeweis. Denn sie führte zu dem schon beschriebenen 1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindol (V). W.E. Bachmann und E.J. Fornefeld ¹⁰⁾ stellten V durch Methylierung des 9-Phenyl- Δ^7 -hexahydroindols (XLVII) dar, das sie seinerseits beim versuchten Curtius-Abbau der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) erhielten:



Die Base V ist, frisch destilliert, eine farblose leichtbewegliche Flüssigkeit, die sich an der Luft rasch rot färbt. Ihr Pikrat kristallisiert in schönen kanariengelben Prismen vom Schmp. 140-141°. Die amerikanischen Autoren ¹⁰⁾ geben einen Schmp. von 142-143° an. Bei der Hydrierung von V zu XLV erfolgte die Wasserstoffaufnahme so schnell, daß das Nachfüllen von Wasserstoff in die Hydrierapparatur mit dem Verbrauch kaum Schritt halten konnte. Im Gegensatz dazu verlief die Hydrierung des 1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindolon-(2) (IV) recht langsam und erst bei höherer Temperatur. Diese Beobachtung konnten wir auch später an anderen Beispielen machen. Die Hydrierung ungesättigter Lactame erfolgt sehr zäh; sie benötigt höhere Temperaturen und ist auch bei kleinen Ansätzen erst in Stunden beendet. Dagegen gelingt die Hydrierung ungesättigter Amine immer glatt und schnell schon bei Raumtemperatur.

Das 1-Methyl-9-phenyl-octahydroindol (XLV) ist ebenfalls eine farblose leichtbewegliche Flüssigkeit, die sich im Gegensatz zu V auch nach monatelangem Aufbewahren nicht verfärbt. Sie wurde durch ihr Hydrochlorid vom Schmp. $234-239^{\circ}$ charakterisiert. Mit Methyljodid gibt sie das quartäre Ammoniumsalz XLVI, das bei $204-207^{\circ}$ schmilzt. Es ist nicht lange unzerstört haltbar, der Schmp. sinkt mit der Zeit ab. Wie alle derartigen Additionsprodukte aus tertiären Basen und Methyljodid, Benzylchlorid, p-Toluolsulfochlorid u. a. liefert die Verbindung XLVI, obwohl schon kristallin, schlechte Analysenwerte.

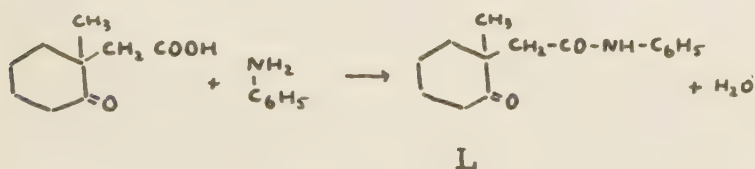
Die Erfahrungen hinsichtlich der Reduktion des Lactams IV ließen sich nicht ohne weiteres auf das 9-Phenyl- Δ^7 -hexahydroindolon-(2) (XLII) übertragen, das sich von IV nur durch das Fehlen der Methylgruppe unterscheidet. Bei der Reduktion von XLII mit LiAlH_4 erhielten wir eine flüssige basische Fraktion, die selbst durch mehrfaches Destillieren nicht analysenrein zu bekommen war. Die mäßige Ausbeute deutete darauf hin, daß in dem beträchtlichen Destillationsrückstand noch ein zweites Reaktionsprodukt enthalten war, das wir jedoch nicht isolieren konnten. Der flüssige Anteil bestand zum größten Teil aus der gesättigten Base IL, denn er gab nach längerem Stehen mit alkoholischer HCl ein Hydrochlorid, das mit dem auf dem anderen, rationeilen Wege dargestellten Hydrochlorid von IL identisch ist. Die Entstehung von IL leuchtet ein, wenn man annimmt, daß das Lactam XLII die Struktur XLIIb besitzt. Hier wird sowohl die C=O-als auch die C=N-Gruppe von Lithiumalanat reduziert. Später konnten wir bei der Reduktion anderer unsubstituierter Lactame mit LiAlH_4 zwei Reaktionsprodukte fassen.



In reiner Form konnten wir die Base IL auf dem zweiten Wege erhalten. Das Lactam XLII wurde katalytisch hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme erst bei höherer Temperatur mit brauchbarer Geschwindigkeit vonstatten ging. Das hydrierte Lactam XLVIII schmilzt rund 65° tiefer als die ungesättigte Verbindung XLII, nämlich bei $116-117^{\circ}$. Das ist wiederum ein Hinweis auf die Struktur XLIIb. Hier wird bei der Hydrierung das konjugierte System $C=N=C=O$ aufgehoben. Dies muß eine stärkere Änderung der Eigenschaften zur Folge haben, als etwa die Hydrierung von XLIIa. Dort steht die Doppelbindung nicht in Wechselbeziehung zur CO-Gruppe, ihr Einfluß auf die Eigenschaften ist relativ gering. Die Reduktion von XLVIII zu IL verlief ohne Schwierigkeiten. Das 9-Phenyl-octa-hydroindol IL ist eine farblose Flüssigkeit von schwach basischem Geruch, das Hydrochlorid schmilzt bei $213,5-214,5^{\circ}$.

f) Versuche mit 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)

Nach den Angaben von E. Buchta und G. Wolfrum ²⁴⁾ läßt sich die 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) frei von Isomeren herstellen. Obwohl wir gehofft hatten, daß die anguläre Methylgruppe ebenso wie der Phenylrest die Ringschlußreaktion begünstigt, war das Gegenteil der Fall. Mit Ammoniak wurde überhaupt kein Reaktionsprodukt erhalten, mit Anilin in guter Ausbeute das Säureanilid L vom Schmp. $135-138^{\circ}$.

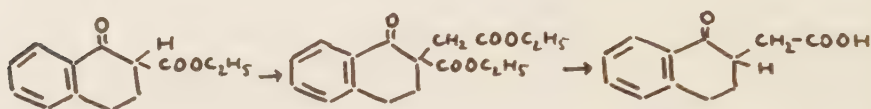


Die Vermutung, es könnte sich um ein Lactam mit ein Mol Kristallwasser handeln, erwies sich als falsch. Auch der Versuch, das Säureanilid L nachträglich durch Erhitzen auf 200° im Hochvakuum zu dehydratisieren, hatte keinen Erfolg.

24) Dissertation G. Wolfrum, Erlangen 1954 .

g) Versuche mit Tetralon-(1)-essigsäure-(2)

Diese α -Ketosaure stellten wir nach H. Berge²⁵⁾ aus Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester dar.



Dabei erwies es sich als zweckmäßig, den als Zwischenprodukt auftretenden Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-essigsäure-(2)-diäthylester nicht nach den Angaben des Autors mit NaOH, sondern mit HCl zu verseifen und zu decarboxylieren.

Die Tetralon-(1)-essigsäure-(2) lieferte bei der Kondensation mit primären Aminen bzw. mit Ammoniak im Einschlußrohr auch keine Lactame, sondern lediglich Säureamide:



LI : R = H Schmp. 168-169°

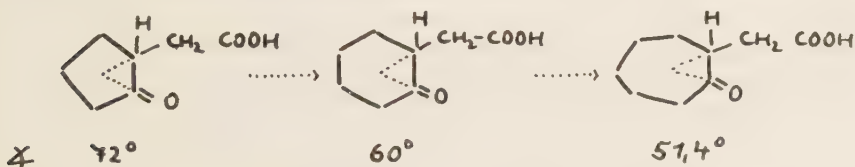
LII: R = C₆H₅ " 118-119°

Vielleicht verhindert hier der angegliederte Benzolkern die Ketogruppe an der weiteren Reaktion mit der Säureamidgruppe.

Die Entstehung von Säureamiden aus der Tetralon-(1)-essigsäure-(2) und der 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) kann als Beweis dafür gelten, daß die von uns beobachtete Ringschlußreaktion über die Stufe der Säureamide verläuft. Nur werden im Falle günstiger Voraussetzungen zum Ringschluß letztere nicht gefaßt, sondern verlieren unter den Reaktionsbedingungen ein weiteres Molekül Wasser.

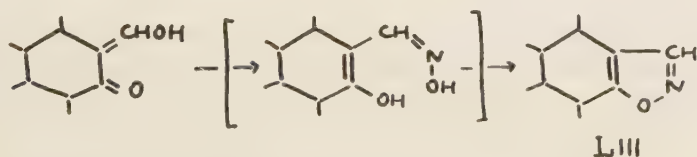
h) Zusammenfassung

Die Ringschlußreaktion zwischen cyclischen α -Ketosäuren und primären Aminen vollzieht sich in der angegebenen Reihenfolge mit zunehmender Leichtigkeit:

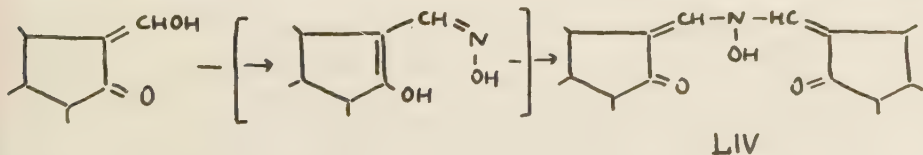


Sicher hängt dies mit dem Winkel zusammen, den der Essigsäurerest $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ gegen die CO-Gruppe einnimmt. Wie ein Blick auf die Zeichnung lehrt, wird dieser Winkel und damit der Abstand von Carboxyl- und Ketogruppe bei Vergrößerung des Ringes zusehends kleiner. Im gleichen Maße muß auch die Bereitschaft steigen, daß die intermediär gebildete Carbonamidgruppe CO-NH-R mit der Ketogruppe in Reaktion tritt.

Als weitere Stütze für diese Auffassung können wir die Beobachtungen von W.S. Johnson und W.E. Shelberg²⁶⁾ an 5- und 6-Ring-Ketonen anführen. Oxymethylenverbindungen von 6-Ring-Ketonen geben mit Hydroxylamin Isoxazole LIII:



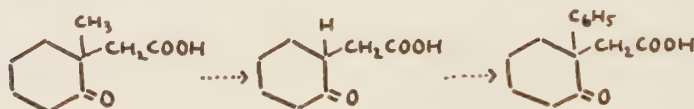
Die entsprechenden 5-Ring-Verbindungen geben dagegen unter gleichen Bedingungen nur disubstituierte Hydroxylaminderivate LIV:



26) J. Amer. chem. Soc. 67, 1745 (1945).

Als Zwischenstufen sind in beiden Fällen die Oxime zu betrachten. Nach den Angaben der amerikanischen Autoren liegt der Grund für das verschiedene Verhalten in räumlichen Verhältnissen begründet. Bei 6-Ring- und bei offenen Ketonen kann die Bildung des heterocyclischen Ringes ohne große Deformation der Valenzwinkel vor sich gehen. Bei 5-Ring-Ketonen dagegen sind die Substituenten weiter voneinander entfernt. Der Hetero-Ring kann nicht ohne beträchtliche Spannung geschlossen werden, was auf die Weite des extracyclischen Bindungswinkels zurückzuführen ist.

Die 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) läßt sich in dieses Schema nicht einordnen. Hier muß die anguläre Phenylgruppe für die im Vergleich zur Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) erleichterte Ringbildung verantwortlich sein. Eine anguläre Methylgruppe wirkt im entgegengesetzten Sinn. Durch sie wird die Ringbildungstendenz so stark verringert, daß die Reaktion auf der Stufe des Säureamids stehen bleibt. Die Reihenfolge mit zunehmender Ringbildungstendenz ist also



Die Wirkung der angulären Phenyl- und Methylgruppe auf die Ringschlußreaktion ist also kein einfacher Raumeffekt, sondern erfordert eine andere Deutung. Eine entgegengesetzte Wirkung von Phenyl- und Methylgruppe ist von anderen Beispielen her schon lange bekannt. Man denke nur daran, wie sich die Acidität des Wassers oder die Basizität des Ammoniaks beim Ersatz eines H durch Phenyl oder Methyl im entgegengesetzten Sinne ändern:

$\text{CH}_3\text{-OH}$
schwächer

H-OH

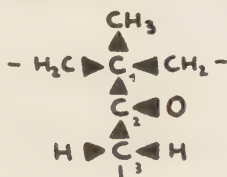
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-OH}$
stärker sauer als Wasser

$\text{CH}_3\text{-NH}_2$
stärker

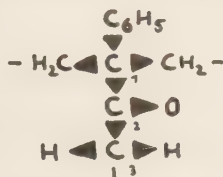
H-NH_2

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$
schwächer basisch als Ammoniak

Da wir für unsere Reaktion eine enolische Zwischenstufe annehmen, muß nach einer Erklärung gesucht werden, warum die Methylgruppe die Enolisierung zurückdrängt, die Phenylgruppe dagegen begünstigt. Eine solche Erklärung könnte der induktive Effekt geben:



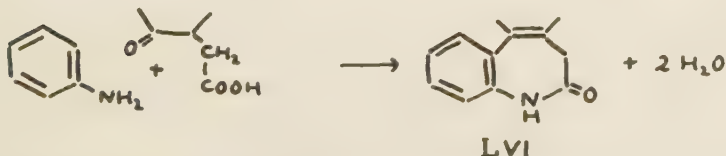
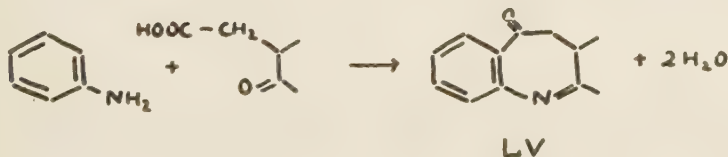
1-Methyl-cyclohexanon-(2)
essigsäure-(1)



1-Phenyl-cyclohexanon-(2)
essigsäure-(1)

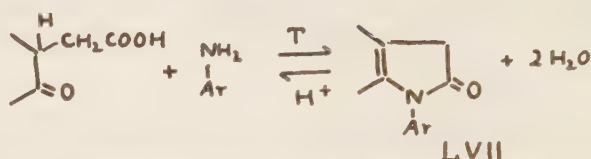
Die Methylgruppe wirkt elektronendrückend ²⁷⁾. Die Fortpflanzung dieses Effekts zum C2 und C3 läßt eine Unterdrückung der Enolisierbarkeit erkennen. Die Phenylgruppe kann durch Elektronen-²⁷⁾ sowohl die C=O-Doppelbindung aufrichten helfen als auch ein Proton am C3 lockern. Hier ist also die Enolisierung begünstigt. Da mit zunehmender Entfernung vom Schlüsselatom der induktive Effekt rasch abklingt, möchten wir diese Deutung nur unter Vorbehalt zur Diskussion stellen.

Zur Konstitution der Kondensationsprodukte von γ -Ketosäuren mit primären aromatischen Aminen ist zu bemerken, daß außer der von uns angenommenen noch zwei andere isomere Strukturen denkbar wären, nämlich LV und LVI. Es könnte einmal die Carboxylgruppe ¹²⁾, zum anderen die Ketogruppe ¹⁵⁾ mit dem Benzolkern in Reaktion treten.



27) Eugen Müller: Neuere Anschauungen der organischen Chemie, S.104
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.

Den Beweis für die von uns angenommene N-Aryl-Lactamstruktur LVII liefert die schon erwähnte Ringaufspaltung mit Mineralsäuren.



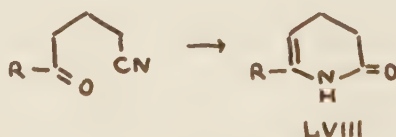
Die Möglichkeiten LV und LVI scheiden aus, da man durch Hydrolyse dieser Verbindungen die Ausgangsstoffe nicht zurückerhalten kann. Auch die Ringöffnung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin müßte anders verlaufen.

III. Kondensation von cyclischen δ -Ketosäuren mit primären Aminen

a) Einleitung

Wie schon erwähnt, gelang die Übertragung der von uns an cyclischen δ -Ketosäuren beobachteten Ringschlußreaktion mit primären Aminen ohne weiteres auch auf cyclische δ -Ketosäuren.

Bei Durchsicht der Literatur stießen wir auf Beispiele, wo gewisse δ -Ketonitrile mittels Mineralsäuren zu α -Pyridonderivaten LVIII cyclisiert wurden.



Solche Fälle beschreiben z.B. C.H.F. Allen und E.P. Kohler²⁸⁾ N.F. Albertson²⁹⁾, H.A. Bruson und T.W. Riener³⁰⁾, N.K. Chaudhuri und P.C. Mukharji³¹⁾, sowie A.N. Kost und A.P. Terentjew³²⁾.

28) J. Amer. chem. Soc. 46, 1522 (1924).

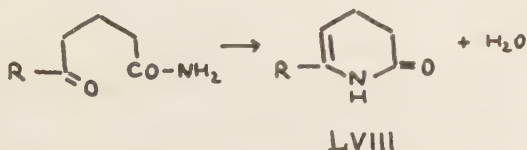
29) ebenda 74, 3816 (1952).

30) ebenda 70, 214 (1948).

31) J. Indian chem. Soc. 33, 155 (1956).

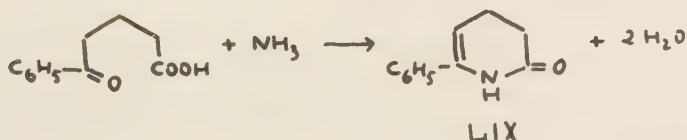
32) Ž. obšč. Chim. 26, 1992 (1956).

C.H.F. Allen ³³⁾ gelang der Nachweis, daß als Zwischenprodukte dieser Cyclisierung die Säureamide fungieren. Ferner fanden wir noch einige Fälle, die direkt von δ -Ketosäureamiden zu δ -Pyridonen LVIII führen, so bei E.P. Kohler und B.L. Souther ³⁴⁾, C.H.F. Allen und W.L. Ball ³⁵⁾ und bei F. Lions ³⁶⁾.

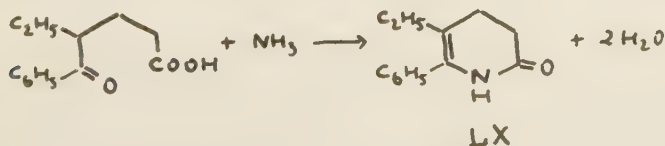


Bei all diesen Umsetzungen geht man von Verbindungen aus, die den Stickstoff schon in Form einer Nitril- oder Säureamidgruppe enthalten.

Für die Kondensation von δ -Ketosäuren selbst mit primären Aminen konnten wir drei Beispiele finden. C.H.F. Allen und W.L. Ball ³⁵⁾ erhielten durch Einleiten gasförmigen Ammoniaks in geschmolzene δ -Benzoyl-buttersäure das 6-Phenyl- Δ^5 -dihydro-pyridon-(2) (LIX).



Analog bildete sich das 5-Äthyl-6-phenyl- Δ^5 -dihydro-pyridon-(2) (LX) aus der entsprechenden Ketosäure, wie von A.N. Kost und A.P. Terentjew ³²⁾ angegeben.



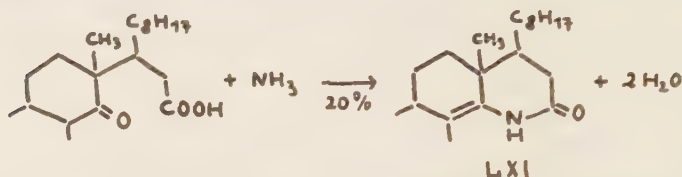
33) J. Amer. chem. Soc. 47, 1730 (1925).

34) ebenda 44, 2544, 2907 (1922).

35) ebenda 59, 686 (1937).

36) J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 71, 192 (1938).

K. Tsuda und R. Hayatsu ³⁷⁾ führten in der Steroidreihe die Umsetzung einer δ -Ketosäure mit Ammoniak aus.

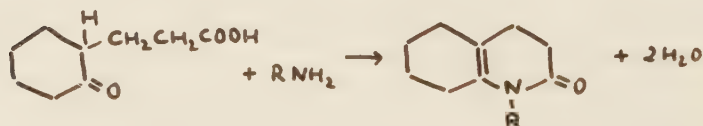


Andere Amine als Ammoniak wurden unseres Wissens nach zur Ringschlußreaktion mit δ -Ketosäuren noch nicht herangezogen. Wir entschlossen uns daher, auch diese Reaktion in Bezug auf ihre präparative Anwendungsmöglichkeit an einigen cyclischen δ -Ketosäuren und mit verschiedenen primären Aminen und Diaminen zu prüfen.

b) Versuche mit Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)

Die Säure wurde nach H.T. Openshaw und R. Robinson ³⁸⁾ dargestellt. Wir machten die Erfahrung, daß sich die rohe Säure durch Vakuumdestillation besser und mit weniger Verlust reinigen läßt, als durch Umkristallisieren.

Beim Erhitzen der Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) mit Methylamin bzw. mit Anilin im Einschlußrohr entstanden die Lactame LXII und LXIII.



LXII : R = CH₃ Sdp. 144°/10 mm

LXIII: R = C₆H₅ Schmp. 115,5-116,5°

Beide reagieren mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin unter Öffnung des Lactamrings. Aus dem 1-Methyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXII) entstand so das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon LXIV. Es bildet gelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 188-191°.

37) J. Amer. chem. Soc. 78, 4107 (1956).

38) J. chem. Soc. [London] 1937, 944 .



LXIV

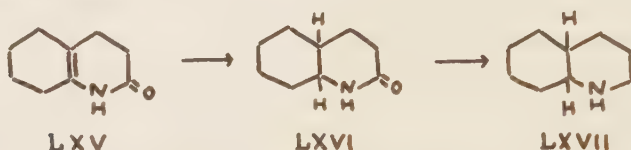
$$\text{Cyclohexanone with } \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \text{ at C2} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{LXVa} \rightleftharpoons \text{LXVb}$$

LXV a

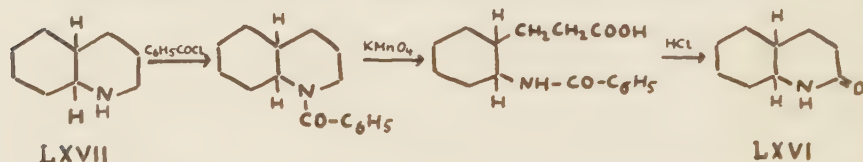
LXV

39) J. chem. Soc. [London] 1953, 4137.

Das Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV) ließ sich nur schwer hydrieren. 1 g der Verbindung erforderte zur Aufnahme der theoretisch benötigten Wasserstoffmenge 5 Stdn. Die hydrierte Verbindung (LXVI) weist einen Schmp. von 128-129° auf und ist leicht löslich in Wasser. Sie ist das von W. Hückel und F. Stepf ⁴⁰⁾ beschriebene cis-Octahydro-carbostyryl (Schmp. 129°). Da wir hier und auch bei anderen Hydrierungen niemals ein zweites Isomeres fassen konnten - das eine Isomere entstand stets fast quantitativ - nehmen wir an, daß die Hydrierung aller unserer Lactame zu den cis-Verbindungen führt.



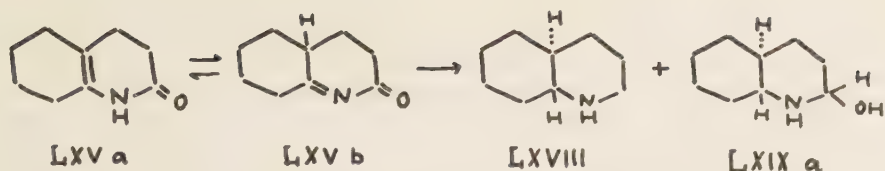
Die Lithiumalanat-Reduktion des hydrierten Lactams LXVI ergab erwartungsgemäß das cis-Decahydro-chinolin (LXVII), das durch sein Hydrochlorid vom Schmp. 224-225° charakterisiert wurde. W. Hückel und F. Stepf ⁴⁰⁾ geben 226° für den Schmp. des cis-Hydrochlorids an. Sie hatten den Zusammenhang zwischen hydrierten Chinolinen und Carbostyrylen auf umgekehrtem Wege realisiert.



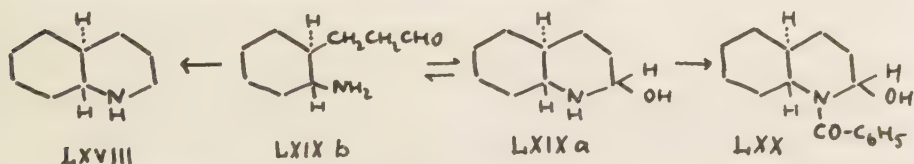
Hieraus wird auch die Beziehung von Cyclohexanderivaten zur Chinolinreihe deutlich. Durch unsere Versuche mit der Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) konnten wir diesen Zusammenhang auf einen präparativ brauchbaren Umfang erweitern.

Zu interessanten Ergebnissen führte die Reduktion des Δ^9 -Hexahydro-carbostyryls (LXV) mit $LiAlH_4$. Hier konnten zwei Reaktionsprodukte isoliert werden, das flüssige Amin LXVIII und der bei 151-152° schmelzende Aminoalkohol LXIX.

40) Liebigs Ann. Chem. 453, 163 (1927),



Die Base LXVIII zieht begierig CO_2 an und wurde durch ihr Hydrochlorid vom Schmp. $270-273^\circ$ charakterisiert. Sie ist das von W. Hückel und F. Stepf ⁴⁰⁾ beschriebene trans-Dekahydro-chinolin (Schmp. des Hydrochlorids 275°). Der Aminoalkohol LXIX ist die tautomere Form eines δ -Aminoaldehyds LXIXb. Da er keine Aldehyd-Eigenschaften zeigt, liegt er offensichtlich in der cyclischen Form des 2-Oxy-dekahydro-chinolins (LXIXa) vor.

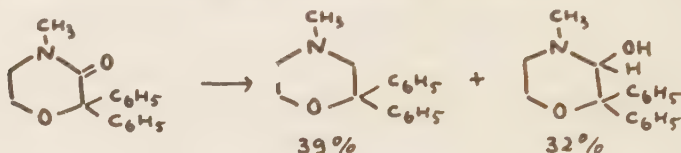


Durch Benzoylieren nach Schotten-Baumann erhält man ein Monobenzoylderivat, dem wir die Formel LXX zuschreiben, weil es sich nicht in Säure löst. Auch LXX gibt keine Aldehydreaktionen. Da sich LXIX mit LiAlH_4 zu LXVIII reduzieren läßt, muß die Verknüpfung der Ringe in LXIX auch trans-ständig sein.

Die genannten Ergebnisse erlauben auch eine Aussage über die Lage der Doppelbindung im Lactam LXV. Bei den Reduktionsprodukten fehlt die Doppelbindung, sie muß also als $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung vorgelegen haben. Denn $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen werden von LiAlH_4 nicht oder nur in außergewöhnlichen Fällen angegriffen ⁴¹⁾. Die Reduktion von LXV hat man sich also so vorzustellen, daß das LiAlH_4 zuerst auf die $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung einwirkt und in bekannter Weise einen Komplex bildet. Durch diese Komplexbildung wird der weitere Angriff des Lithiumalanats an der benachbarten CO -Gruppe erschwert. Daher geht die Reduktion trotz Anwendung überschüssigen Lithiumalanats nicht quantitativ zur CH_2 -Gruppe, sondern bleibt z.T. bei der CHOH -Stufe stehen.

41) V.M. Mičović und M.L. Mihailović: Lithium-Aluminium-Hydride in Organic Chemistry, S. 67, Beograd 1955.

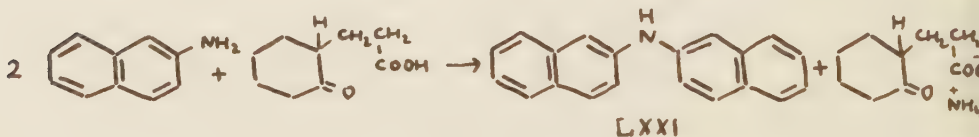
Einen analogen Fall beschreiben A.L. Morrison, R.F. Long und M. Königstein ⁴²⁾ für die Reduktion von 3-Keto-4-methyl-2,2-diphenyl-morpholin mit überschüssigem Lithiumalanat:



V.M. Mičović und M.L. Mihailović ⁴¹⁾ deuten diese Reaktionsweise als einen Effekt sterischer Hinderung. Auch in unserem Falle kann angenommen werden, daß die CO-Gruppe durch die primäre Komplexbildung des LiAlH_4 an der C=N-Gruppe sterisch gehindert ist.

Zum erstenmal haben F. Galinowski, A. Wagner und R. Weiser ⁴³⁾ gezeigt, daß sich die Reduktion von Lactamen auf der Stufe der Aminoalkohole halten läßt, wenn man die berechnete Menge Lithiumalanat anwendet und umgekehrt arbeitet, d.h. wenn man die Lithiumalanat-Lösung langsam zur Lösung des Lactams fügt.

Der Versuch, Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) mit β -Naphthylamin zu cyclisieren, brachte nicht das gewünschte Ergebnis. Anstelle eines Lactams erhielten wir das Di- β -naphthylamin (LXXI), silberglänzende Blättchen vom Schmp. $172-173^\circ$. In der Literatur ⁴⁴⁾ fanden wir die Notiz, daß β -Naphthylamin in der Hitze unter der Einwirkung schwacher Säuren zu Di- β -naphthylamin kondensiert. Für seine Entstehung in unserem Falle gilt also folgende Reaktionsgleichung:



Der Schmp. ist in Beilsteins Handbuch ⁴⁴⁾ zu 172° angegeben.

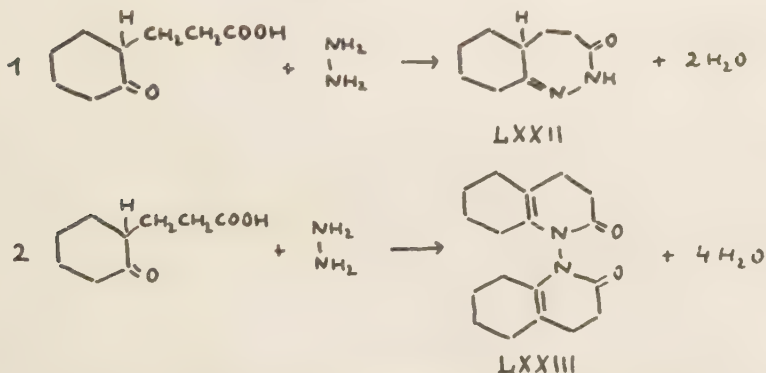
42) J. chem. Soc. [London] 1951, 952.

43) Mh. Chem. 82, 551 (1951) / Experientia Basel 6, 377 (1950).

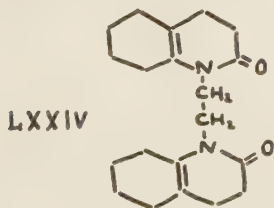
44) Beilsteins Handbuch der organischen Chemie Bd. XII.

H 1278, EI 536, EII 717, Springer Verlag, Berlin, 1929-1950.

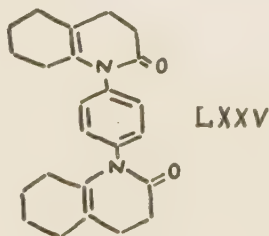
An der Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) wurden auch einige Diamine auf ihre Eignung zum Ringschluß untersucht. Das einfachste Diamin ist das Hydrazin. Bei seiner Reaktion mit der Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) sind eine ganze Anzahl von Reaktionsprodukten denkbar, von denen zwei Möglichkeiten genannt seien. Die erste, LXXII, in Anlehnung an die bekannte Reaktion von β - und γ -Ketosäuren mit Hydrazin (siehe Seite 13), die zweite, LXXIII, in Analogie zu dem von uns untersuchten Ringschluß von δ - und ϵ -Ketosäuren mit primären Aminen:



Bei der Umsetzung der Ketosäure mit Hydrazinhydrat im Molverhältnis 2:1 erhielten wir eine kleine Menge fester Substanz vom Schmp. 198-199°, deren Elementaranalyse ihre Konstitution eindeutig zugunsten von LXXIII entschied. Auf gleiche Weise ließen sich die Bis-Lactame LXXIV und LXXV gewinnen.



Schmp. 145-147°

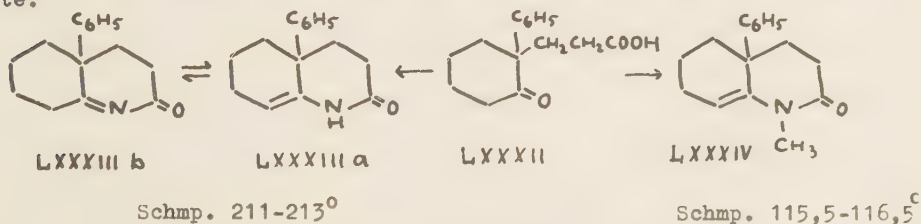


Schmp. 222-226°

Diese Bis-Lactame sind sehr beständige Verbindungen, z.B. läßt sich LXXIV unzersetzt im Hochvakuum destillieren. Auch Benzidin scheint sich zum doppelten Ringschluß zu eignen. Sein Reaktionsprodukt mit Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) war aber so extrem schwer löslich, daß es nicht gereinigt werden konnte.

d) Versuche mit 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)

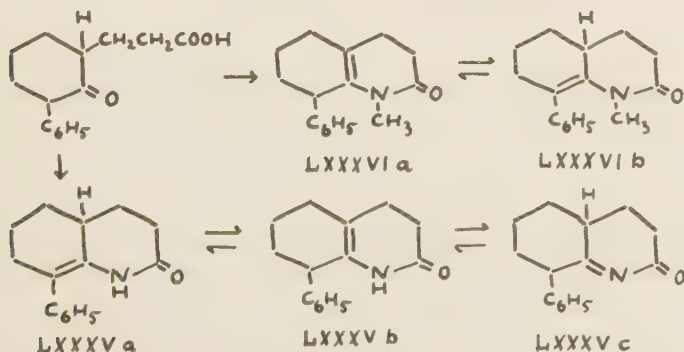
Die Darstellung dieser Säure LXXXII wird im Abschnitt VI der vorliegenden Arbeit beschrieben. Zum Ringschluß mit primären Aminen eignete sie sich vorzüglich. Wir erhielten auf übliche Weise die Lactame LXXXIII und LXXXIV in praktisch quantitativer Ausbeute.



Das 10-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIII) war von D. Elad und D. Ginsburg³⁹⁾ durch Michael-Addition von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) an Acrylsäureamid erhalten worden. Die Verfasser geben einen Schmp. von 208-210° an. Dieses Lactam LXXXIII wider-setzte sich hartnäckig allen Versuchen, es zu hydrieren. Nicht einmal im Autoklaven bei 60 at Wasserstoffdruck und 150° in Gegen-wart von Pd oder Raney-Ni wurde eine Wasserstoffaufnahme erreicht.

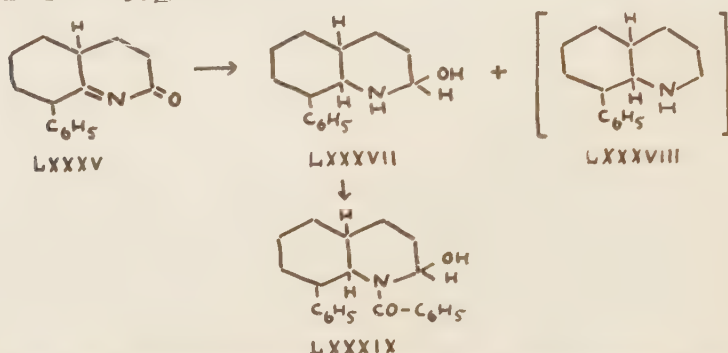
e) Versuche mit 3-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)

Die Herstellung dieser Säure gelang nach der Vorschrift von W.E. Bachmann und L.B. Wick⁴⁵⁾. Der Ringschluß mit Ammoniak bzw. mit Methylamin zu den Lactamen LXXXV bzw. LXXXVI vollzog sich ohne Schwierigkeit.



45) J. Amer. chem. Soc. 72, 3388 (1950).

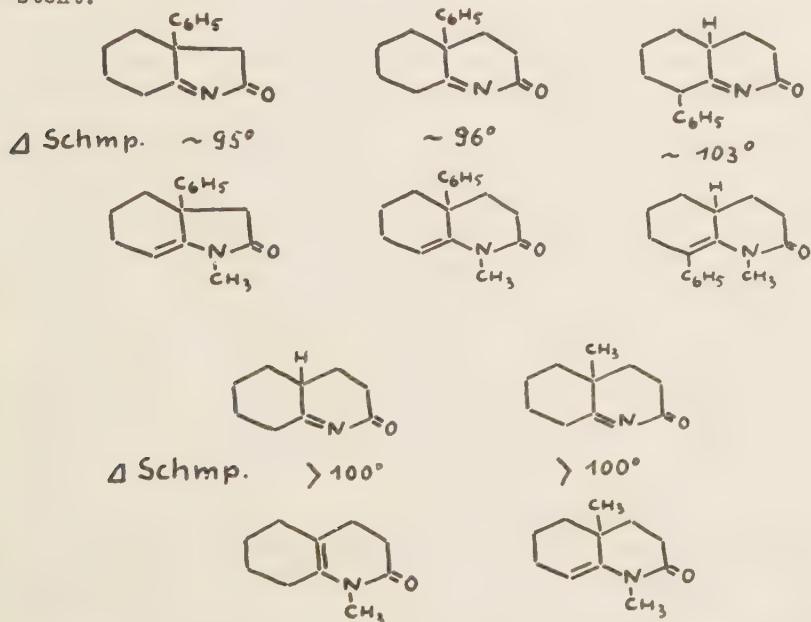
Auch das 8-Phenyl-hexahydro-carbostyryl (LXXXV) läßt sich nicht katalytisch hydrieren. Ebenso wenig reagiert es mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Nur mit Mineralsäuren läßt sich der Lactam-Ring aufspalten. Theoretisch wären drei tautomere Strukturen bei der Verbindung LXXXV denkbar. Um Aufschluß über die Lage der Doppelbindung zu bekommen, führten wir eine Reduktion mit Lithiumalanat durch. Sie hatte das gleiche Ergebnis wie die Reduktion von LXV (siehe Seite 30).



Aus der Reaktionsmischung konnte der Aminoalkohol LXXXVII in fester Form abgetrennt werden. Er kristallisiert in prächtigen langen Nadeln und schmilzt bei 180°. An Derivaten wurden das Hydrochlorid (Schmp. 265°) und das Styphnat (Schmp. 220-222°) hergestellt. LXXXVII zeigt keine Aldehyd-Eigenschaften, liegt also ebenso wie LXIX nicht in der offenen Form eines δ -Aminoaldehyds, sondern in der cyclischen Form vor. Benzoylieren nach Schotten-Baumann gibt ein Mono-benzoyl-Derivat LXXXIX vom Schmp. 149-151°. Daß die Benzoylgruppe am Stickstoff sitzt, geht aus der Säure-unlöslichkeit von LXXXIX hervor.

Aus dem nach Abtrennung des 2-Oxy-8-phenyl-decahydro-chinolins (LXXXVII) verbliebenen Rückstand der Lithiumalanat-Reduktion konnte keine weitere reine Verbindung isoliert werden. Das zähe basische Öl ließ sich auch durch mehrfache Destillation im Hochvakuum nicht von noch beigemengtem Aminoalkohol LXXXVII befreien, da dieser schon weit unterhalb seines Schmelzpunktes flüchtig ist (die Verbindung sublimiert in der Trockenpistole schon bei 100°/20 mm merklich). Beim Versuch, feste Derivate zu bilden, wurden diese nur in geringer Menge erhalten und erwiesen sich als die des Aminoalkohols LXXXVII. In Analogie zur Reduktion von LXV nehmen wir an, daß der Rückstand aus dem 8-Phenyl-decahydro-chinolin (LXXXVIII) bestand, das jedoch aufgrund der Beimengung anderer Stoffe nicht rein erhalten werden konnte.

In Bezug auf die Struktur des Lactams LXXXV spricht das Ergebnis der Lithiumalanat-Reduktion für die Form mit einer C=N-Doppelbindung (LXXXVc). Wir haben Grund, anzunehmen, daß die meisten Lactame ohne Substituenten am Stickstoff diese Struktur aufweisen. Darauf deutet auch die hohe Schmelzpunktsdifferenz, die zwischen den unsubstituierten und den N-methyl-substituierten Lactamen besteht:

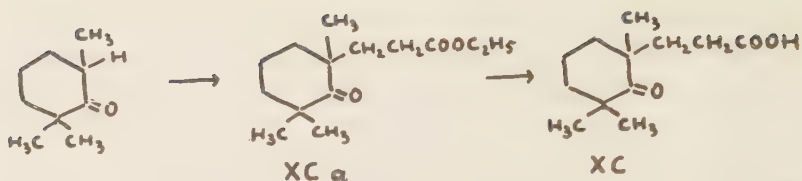


Hätte die Doppelbindung in beiden Reihen die gleiche Lage, dann sollte der Ersatz von H durch CH₃ nicht eine so starke Verschiebung des Schmelzpunktes bewirken.

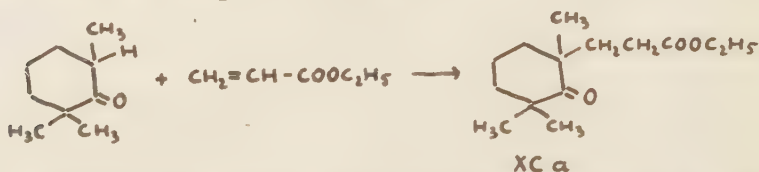
f) Versuche mit 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)

Diese δ -Ketosäure (XC) ist in der Literatur noch nicht beschrieben. 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2), das nach der ausgezeichneten Methode von F.E. King, T.J. King und J.G. Topliss⁴⁶⁾ gut zugänglich ist, wurde mittels NaNH₂ mit β -Brom-propionsäure-äthylester kondensiert. Die Reaktion ergab in guter Ausbeute den 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (XCa), der durch Verseifung in die freie Säure XC überführt wurde.

46) J. Chem. Soc. [London] 1957, 919.



Beim Aufarbeiten der Natriumamid-Kondensation erhielten wir einen großen Vorlauf von Acrylsäureäthylester anstelle von unverbrauchtem β -Brom-propionsäureäthylester. Diese Tatsache macht folgenden Reaktionsmechanismus wahrscheinlich. Das Natriumamid verwandelt das Trimethyl-cyclohexanon unter Entbindung von NH_3 in ein Carbeniat. Dieses spaltet aus dem β -Brom-propionsäureäthylester HBr ab, es entsteht Acrylester, Trimethyl-cyclohexanon und NaBr . Jetzt lagert sich das 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2) im Rahmen einer Michael-Addition an den Acrylester an. Hierbei wirkt überschüssiges NaNH_2 als Katalysator.



Eine ähnliche Beobachtung machten L. Barkley und R. Levine ⁴⁷⁾. Sie fanden, daß bei der Alkylierung einer Reihe aliphatischer Ketone mit β -Chlor-propionitril unter dem Einfluß von NaNH_2 zunächst Acrylnitril entsteht. Dieses wirkt dann cyanäthylierend auf das rückgebildete Keton.

Die Ketosäure XC ist flüssig und erstarrt auch bei längerem Aufbewahren nicht. Derivate an der Ketogruppe waren weder von der Säure XC noch von ihrem Ester XCα zu erhalten. Die sterische Behinderung der Ketogruppe durch je zwei Substituenten an den benachbarten C-Atomen ist zu groß.

Wir erhofften uns von der 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (XC) eine weitere Stütze für die Annahme einer $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung in den am Stickstoff unsubstituierten Lactamen (siehe Seite 37). Diese δ -Ketosäure konnte nämlich, wenn überhaupt, dann nur mit Ammoniak einen Lactamring schließen und dieser müßte eine $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung enthalten.

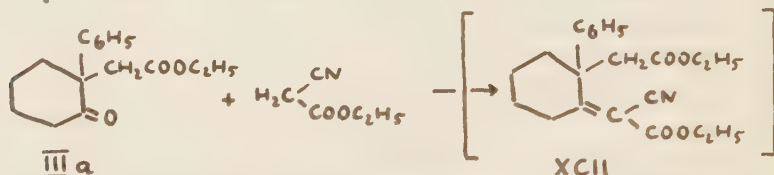
47) J. Amer. chem. Soc. 72, 3699 (1950):

Weiter ist zu sagen, daß in der Reihe der δ -Ketosäuren alle N-Methyl-Lactame rein dargestellt werden konnten. Das war bei den δ -Ketosäuren nicht der Fall.

IV. Ringschluß von cyclischen δ - und

δ -Ketosäureestern mit Hilfe von Ammonacetat

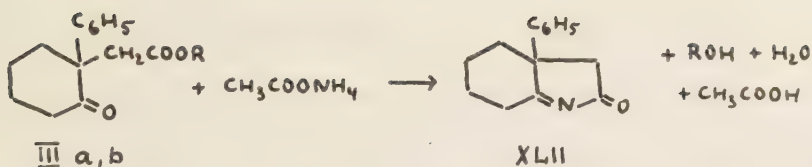
Beim Versuch, 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (IIIa) nach dem von A. Cope ⁴⁸⁾ angegebenen Verfahren mit Cyanessigester zu kondensieren, machten wir folgende Beobachtung ⁹⁾.



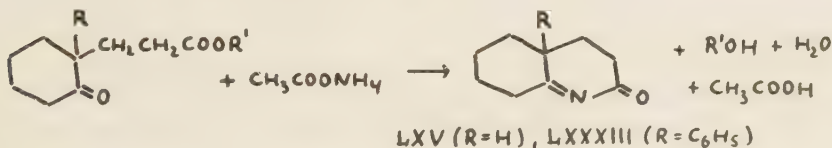
Aus der Reaktionsmischung isolierten wir eine kristalline Substanz, deren Menge ungefähr 10% des Ausgangsproduktes entsprach. Schon der hohe Schmp. von 178-180° deutete darauf hin, daß dieser Stoff nicht der gewünschte Diester $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (XCII) war. Die Elementaranalyse ergab vollkommen andere Werte, die aber sehr gut mit der Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ in Einklang zu bringen waren.

Eine Wiederholung des Versuches mit dem Methylester IIIb brachte dasselbe Ergebnis. Auch die Verwendung von Malodinitril anstelle von Cyanessigester lieferte wiederum nur die gleiche Verbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$. Erst als das Kondensationsmittel gewechselt wurde, Piperidin-acetat statt Ammonacetat, konnten wir diese Reaktion der Klärung näher bringen. Hier entstand nämlich überhaupt kein festes Reaktionsprodukt. Dies legte den Gedanken nahe, das Ammonacetat für die Entstehung der Verbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ verantwortlich zu machen. In der Tat bildete sich diese Substanz fast quantitativ bei Weglassen des Cyanessigesters und Vermehren der Ammonacetat-Menge. Sie erwies sich mit dem erst später von uns dargestellten Lactam XLII als identisch ⁹⁾.

48) J. Amer. chem. Soc. 59, 2327 (1937), ebenda 63, 3452 (1941).

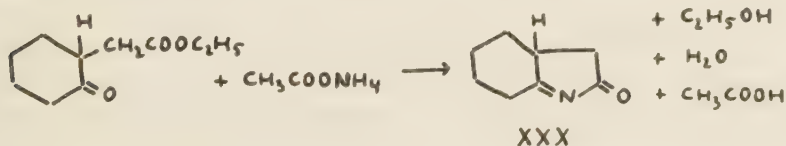


Diese Reaktionsweise ließ sich glatt auch auf die Ester der Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) und der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) übertragen.



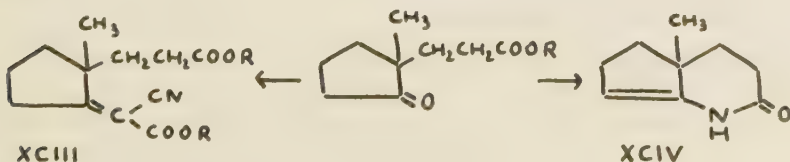
Wir erhielten so die Lactame LXV und LXXXIII in etwa gleicher Ausbeute wie beim Arbeiten im Einschlußrohr.

Mit dem Äthylester der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) bekamen wir nach diesem Verfahren, ebenso wie aus der Säure und Ammoniak direkt, nur eine kleine Menge an Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) (XXX).



Daraus ist ersichtlich, daß die Leichtigkeit der Ringbildung von der Cyclisierungsmethode unabhängig ist und allein konstitutionell bedingt sein muß.

Einen analogen Fall beschrieben kürzlich N.K. Chaudhuri und P.C. Mukharji³¹⁾. Sie wollten den 1-Methyl-cyclopentanon-(2)-propionsäureester-(1) mit Cyanessigester kondensieren. Dabei erhielten sie den gewünschten Diester XCIII und als Nebenprodukt das Lactam XCIV.



Bei Weglassen des Cyanessigesters wird das Lactam XCIV zum Hauptprodukt (Ausbeute etwa 16%).

Interessant ist die Tatsache, daß N.K. Chaudhuri und P.C. Mukharji den gewünschten substituierten Cyanessigester in guter Ausbeute erhielten, wir dagegen mit den Estern der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (IIIa, IIIb) überhaupt nicht. Wir führen das auf die verschieden große Ringschlußtendenz der beiden Ketosäuren zurück, was auch in Einklang mit unseren Beobachtungen in Bezug auf den Einfluß von angulären Substituenten und der Ringgröße der Ausgangs-Ketosäure steht. Danach ist die Keto-säure III ringschlußfreudiger als die 1-Methyl-cyclopentanon-(2)-propionsäure-(1). (vgl. die Ausbeuten bei Weglassen des Cyanessigesters) und liefert als einziges Kondensationsprodukt ein Lactam.

Als Reaktionsmechanismus kommt der gleiche in Frage, wie für die Umsetzung der freien Ketosäuren mit Ammoniak diskutiert (siehe Seite 4), nur daß hier das Ammoniak erst durch Dissoziation des Ammonacetats intermediär entsteht. Es kann angenommen werden, daß sich aus Ester und Ammoniak in bekannter Weise direkt ein Säureamid bildet, und daß sich dieses dann dem auf Seite 4 angegebenen Reaktionsverlauf unterwirft. Daß Ammonacetat in Eisessig als Ammoniak-Spender fungieren kann, zeigte M. Weiß ⁴⁹⁾ an seinen schönen Arbeiten über Stickstoff-Heterocyclen. Der Verfasser gibt Synthesen substituiertes Pyrrole, Piperidone, Oxazole usw. an, bei denen stickstofffreie Ausgangsstoffe in einer Lösung von Ammonacetat in Eisessig gekocht werden.

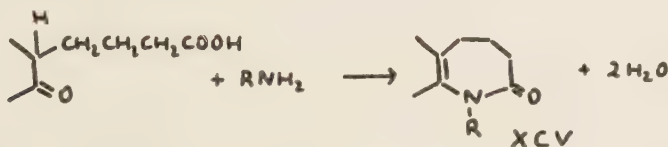
Die Gewinnung von Lactamen aus Ketosäureestern und Ammonacetat bietet nur dann Vorteile, wenn größere Mengen dargestellt werden sollen, die sich im Einschlußrohr schlecht ansetzen lassen.

Das Verfahren ist auf die Darstellung von am Stickstoff unsubstituierten Lactamen beschränkt. Versuche mit 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester und den Acetaten von Methylamin bzw. p-Toluidin verliefen negativ.

49) J. Amer. chem. Soc. 74, 200 (1952).

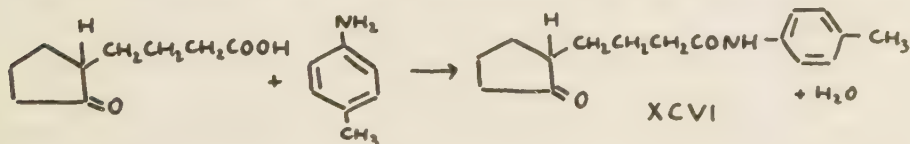
V. Untersuchung von cyclischen ϵ -Ketosäuren auf
ihre Eignung zum Ringschluß mit primären Aminen.

Weil sich die bei cyclischen δ -Ketosäuren gefundene Ringschlußreaktion mit primären Aminen so leicht auf entsprechende δ -Ketosäuren übertragen ließ, wollten wir sie auch an den homologen ϵ -Ketosäuren erproben. Hier sollten ungesättigte Lactame XCV entstehen, deren Stickstoff Bestandteil eines Siebenrings ist.



a) Cyclopentanon-(2)-buttersäure-(1)

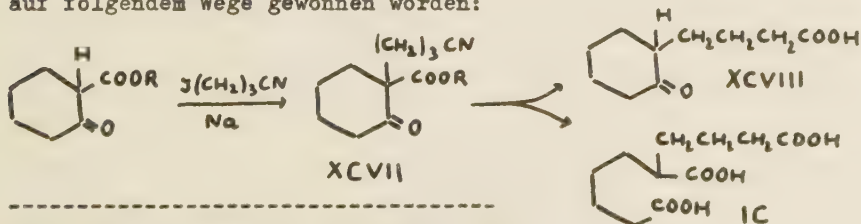
Die nach W.E. Bachmann und W.S. Struve ⁵⁰⁾ dargestellte Säure lieferte mit p-Toluidin jedoch nur das substituierte Säureamid XCVI anstelle des erhofften Lactams mit Aza-azulen-Struktur.



Das p-Toluidid XCVI der Cyclopentanon-(2)-buttersäure-(1) schmilzt bei 120-122° und konnte auch durch längeres Erhitzen auf 150° bei 0,1 mm nicht cyclisiert werden.

b) Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1)

Diese Säure XCVIII war von J.W. Cook und C.A. Lawrence ⁵¹⁾ auf folgendem Wege gewonnen worden:

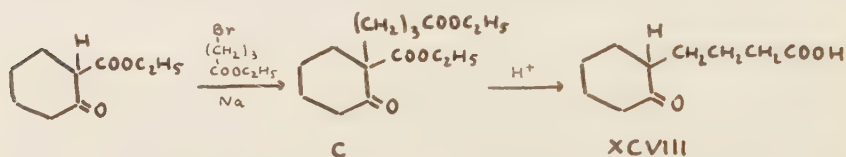


50) J. Amer. chem. Soc. 63, 2589 (1941).

51) J. chem. Soc. [London] 1937, 817.

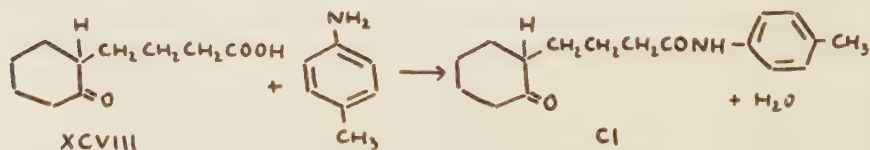
Die alkalische Verseifung des Zwischenproduktes XCVII erfordert so starke Bedingungen, daß z.T. Ringaufspaltung zur Octan-1,4,8-tricarbonsäure (IC) erfolgt ⁵¹⁾. Außerdem ist das hier verwendete δ -Jod-butyronitril nicht leicht zugänglich.

Aus diesem Grunde schlugen wir einen etwas anderen Weg ein und wählten δ -Brom-buttersäureäthylester als Komponente in der ersten Stufe. Dieser Ester läßt sich aus δ -Butyrolacton, Bromwasserstoff und Äthanol in einem Arbeitsgang herstellen. Die geringere Reaktionsfähigkeit des Broms wurde durch höhere Temperatur und längeres Kochen kompensiert. Die saure Verseifung des Diesters C lieferte die Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1) (XCVIII) frei von Nebenprodukten und in guter Ausbeute.



Die Säure erstarrt nach dem Destillieren im Hochvakuum und kristallisiert in dünnen Blättchen von starkem Glanz, Schmp. 60-61°. Sie ist auch schon bei der Ozonolyse polycyclischer Verbindungen erhalten worden, nämlich von W. Hückel und H. Naab ⁵²⁾ (Schmp. 60-61°) sowie von I.N. Nazarov und M.S. Burmistrova ⁵³⁾ (Schmp. 56-57,5°). Wir charakterisierten sie durch ihr Semicarbazon vom Schmp. 185°; I.N. Nazarov und M.S. Burmistrova ⁵³⁾ fanden 187-188°.

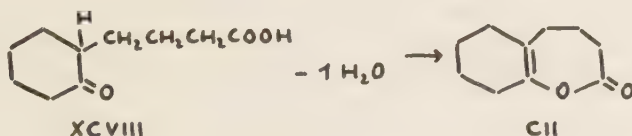
Bei der Reaktion mit p-Toluidin im Einschlußrohr verhielt sich die Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1) genau so, wie die unter a) genannte entsprechende Fünfring-Verbindung. Auch hier entstand nur das substituierte Säureamid CI vom Schmp. 115,5-117,5°.



52) Liebigs Ann. Chem. 502, 146 (1933).

53) Zhur. Obsheei Khim 20, 1304 (1950) , CA 1951, 1562 d.

Mit Ammoniak konnte kein festes Reaktionsprodukt erhalten werden. Die Umsetzung mit Methylamin im Einschlußrohr ergab nach Destillation eine hochviskose Flüssigkeit, aus der sich nach längerer Zeit wenig farblose Nadeln abschieden, Schmp. nach Umkristallisieren 125-127°. Die Verbindung enthält keinen Stickstoff. Der Elementaranalyse nach ist sie aus der ϵ -Ketosäure XCVIII durch Abspaltung von 1 Mol Wasser hervorgegangen. Wegen ihrer geringen Menge haben wir diese Substanz nicht näher untersucht. Möglicherweise handelt es sich um das Enol-Lacton CII der Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1).



Nach den vorliegenden Ergebnissen läßt sich die Ringschlußreaktion mit primären Aminen also nicht auf cyclische ϵ -Keto-carbonsäuren anwenden.

VI. Synthese der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)

a) Einleitung

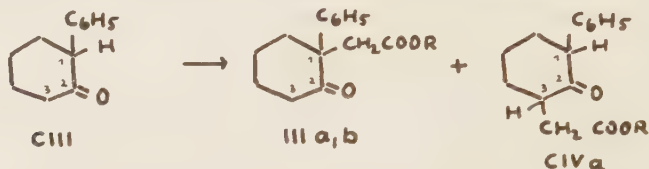
Bei der Beschreibung von Ringschlußreaktionen mit den vorgenannten Ketosäuren III und LXXXII erwähnten wir, daß wir deren Darstellung in einem besonderen Abschnitt behandeln wollen.

Beide Säuren sind verschiedentlich schon beschrieben worden, so III von V. Boekelheide ⁵⁴⁾ und von D. Ginsburg und R. Pappo ⁵⁵⁾, LXXXII von W.E. Bachmann und L.B. Wick ⁴⁵⁾. Alle Autoren gingen vom 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) aus und führten einen entsprechenden Rest am C1 ein. Bei genauerer Durchsicht der angegebenen Literaturstellen kamen wir zu dem Ergebnis, daß die beschriebenen Darstellungsmethoden nicht immer reine Verbindungen liefern. So nehmen D. Ginsburg und R. Pappo ⁵⁵⁾ an, daß sie bei

54) J. Amer. chem. Soc. 72, 712 (1950) .

55) J. chem. Soc. [London] 1953, 1524 .

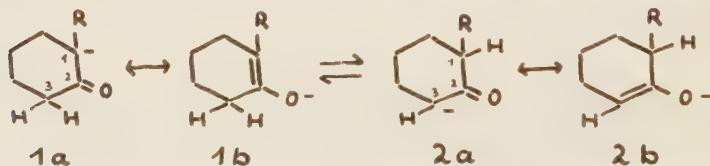
der Einführung der $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ -Gruppe mittels Jodessigsäure-äthylesters ein Isomerengemisch erhalten, das aus C1 und C3-substituiertem 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) besteht.



Auch die Angaben von V. Boekelheide ⁵⁴⁾ über die Eigenschaften der mittels Bromessigsäureäthylesters hergestellten Säure III lassen auf das Vorliegen von Isomeren schließen. So erstarrt seine Säure erst nach Wochen und hat einen tieferen Schmp. als die nach unserem Verfahren (siehe Seite 54) gewonnene Verbindung.

In ähnlichen Fällen, so z.B. bei der Alkylierung von 1-Methyl-cyclohexanon-(2) mit $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ ⁵⁶⁾ entstehen ebenfalls die in 1- und 3-Stellung substituierten Isomeren.

Eine kurze theoretische Betrachtung soll dieses Verhalten erläutern. Wird aus dem Cyclohexanon ($\text{R} = \text{H}$) mittels basischer Kondensationsmittel (NaNH_2 , NaH u.a.) ein Proton abgelöst, so kann das hinterbleibende Carbeniat-Ion mehrere Formen haben. In diesem Falle ($\text{R} = \text{H}$) sind je zwei Formen (1a - 2a und 1b - 2b) symmetrisch und daher gleich wahrscheinlich.



Bei Einführung eines Substituenten R benachbart zur Carbonylgruppe verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten einer Form mehr oder weniger. Ist der Substituent eine Methylgruppe ($\text{R} = \text{CH}_3$) so ändert sich das Bild noch nicht sehr. Die CH_3 -Gruppe wirkt zwar elektronendrückend, doch ist der Effekt nicht so stark, um eine wesentliche Verschiebung des Gleichgewichts 1:2 zu verursachen. Bei C-Alkylierungen sind also zwei Isomere zu erwarten, was durch das Experiment bestätigt wird ⁵⁶⁾.

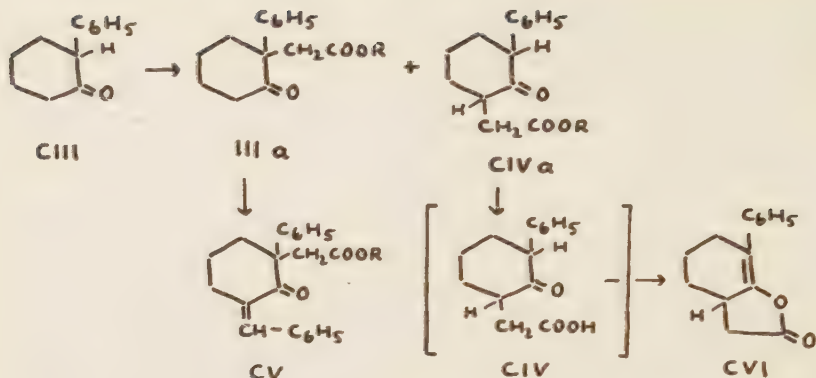
56) L. Ružička, D.R. Koolhaas und A.H. Wind, Helv. chim. Acta 14, 1151 (1931).

Im Anion des Cyclohexanon-(2)-carbonesters-(1) ($R = \text{COOR}'$) dagegen liegt praktisch nur noch die Form 1a mit 1b in Resonanz. Durch den Elektronenzug der COOR' -Gruppe wird das Proton am C1 so stark gelockert, daß bei C-Alkylierungen Substituenten immer am C1 eintreten.

Im 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) ($R = \text{C}_6\text{H}_5$) besteht ein elektronenverschiebender Effekt in gleicher Richtung wie im Cyclohexanon-(2)-carbonester-(1). Doch ist der Elektronenzug der Phenylgruppe weit schwächer als der des COOR' -Restes. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß das Carbeniat-Ion neben den mesomeren Formen $1a \leftrightarrow 1b$ noch die dazu tautomeren Strukturen $2a \leftrightarrow 2b$, wenn auch in geringem Maße, annehmen kann. Dies hätte zur Folge, daß bei Alkylierungen stets zwei isomere C-Alkylderivate entstehen, von denen das C1-Derivat stark überwiegt.

Um diese Vermutung zu bestätigen, setzten wir nach den Angaben von V. Boekelheide⁵⁴⁾ das 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) mithilfe von Natriumamid mit Bromessigsäureäthylester um. Auch bei uns wurde, im Einklang mit den Angaben des genannten Autors, die erhaltene Säure noch nach Tagen nicht fest. Das hier offenbar vorliegende Isomerengemisch ließ sich mit physikalischen Mitteln nicht trennen. Zwecks Trennung auf chemischem Wege wurde es mit Benzaldehyd kondensiert und danach verestert. Nur die Säure III kann mit Benzaldehyd reagieren, denn nur sie enthält eine aktive Methylengruppe. Bei der Destillation wurden tatsächlich zwei Fraktionen erhalten, eine geringe Menge farbloser Flüssigkeit bei $125^\circ/0,03 \text{ mm}$ und danach als Hauptfraktion der Benzal-ester CV ab $150^\circ/0,02 \text{ mm}$. Der tiefersiedende Anteil gab nach Verseifen und Ansäuern eine farblose feste Substanz vom Schmp. $173-174^\circ$. Die Elementaranalyse ließ die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ erkennen, also die Säure CIV minus 1 Wasser. Wegen der geringen Menge konnten wir die Substanz nicht näher untersuchen. Wir nehmen an, daß es sich um das Enol-Lacton^{CVI} der noch nicht bekannten 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(3) (CIV) handelt.

Lactonisierungen unter dem Einfluß wässriger Säuren sind schon beobachtet worden. Die Verbindung CVI ist nicht identisch mit dem später von uns dargestellten Lacton XLI der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1).



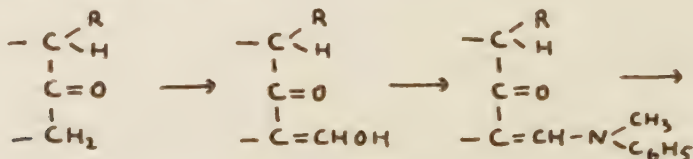
Damit war der Nachweis erbracht, daß bei Einführung des $-\text{CH}_2-\text{COOR}$ -Restes in das 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) keine einheitliche Verbindung entsteht. Das Gemisch läßt sich mit physikalischen Methoden nicht trennen, bei der Trennung auf chemischem Wege muß der Hauptbestandteil so verändert werden, daß er zur weiteren Verwendung unbrauchbar ist.

b) 1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2)

und seine Reaktionen.

Will man ausschließlich 1-substituierte Derivate des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) erhalten, so muß man dessen 3-ständige CH_2 -Gruppe vor der Einführung des Restes reversibel blockieren.

Hierfür sind mehrere Methoden bekannt ⁵⁷⁾, von denen wir dem eleganten Verfahren nach A.J. Birch und R. Robinson ⁵⁸⁾ den Vorzug gaben. Diese beiden Autoren führen die Methylanilinomethylen-Gruppe $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{}$ zum Schutze einer zur Ketonfunktion benachbarten CH_2 -Gruppe ein:

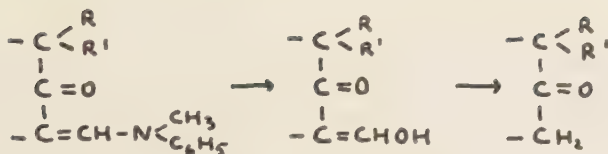


57) W.S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 65, 1317 (1943).

W.S. Johnson u.H. Posvic, J. Amer. chem. Soc. 69, 1361 (1947).

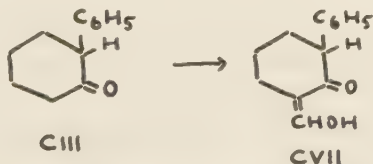
J.W. Cornforth u.R. Robinson, J.chem.Soc. [London] 1949, 1855.

58) J. chem. Soc. 1944, 501 [London].



Eine Vereinfachung erfährt die Methode noch dadurch, daß nach R.B. Woodward ⁵⁹⁾ die Abspaltung des Methylanilino-methylenrestes in einer Stufe durchgeführt werden kann.

Um diese Reaktionsfolge auf den Fall des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) zu übertragen, mußte zuerst die Oxymethylenverbindung CVII hergestellt werden. Zu ihrer Gewinnung wurden mehrere Vorschriften erprobt. Die Kondensation von CIII mit Ameisensäureäthylester mithilfe von granuliertem Natrium erwies sich im Hinblick auf die Ausbeute als wenig zufriedenstellend. Dagegen lieferte die Verwendung von trockenem Natriummethylat anstelle von metallischem Natrium gute Resultate.



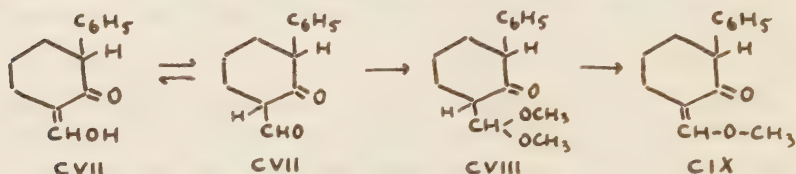
Das 1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) (CVII) ist, frisch destilliert, eine farblose Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren innerhalb einiger Tage rot färbt. Die Verbindung gibt eine rotviolette FeCl_3 -Reaktion und reagiert stark sauer. Sie ist so reaktionsfähig, daß sie einer näheren Untersuchung wert war. Als Richtschnur diente uns die ausgezeichnete Arbeit von A.W. Bishop, L. Claisen und W. Sinclair über den Oxymethylen-campher ⁶⁰⁾.

59) J. Amer. chem. Soc. 74, 4229 (1952).

60) Liebigs Ann. Chem. 281, 347 (1894).

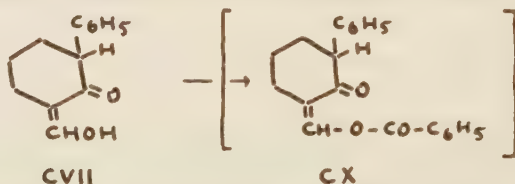
1) Äther und Ester

Schon beim Vermischen mit Methanol bildet das Oxymethylenketon CVII einen Methyläther CIX, der in der Lösung in Form von prächtigen Kristallnadeln emporschießt, Schmp. 110-113°. Dessen leichte Bildung ohne jeden wasserabspaltenden Zusatz kann wohl am ehesten über das Acetal CVIII gedeutet werden ⁶⁰⁾:



Die Oxymethylen-Verbindung CVII acetalisiert unter dem Einfluß ihrer eigenen Acidität und spaltet dann wieder 1 Mol Methanol ab. Der Äther CIX zersetzt sich sowohl bei längerem Stehen als auch beim Umkristallisieren aus anderen Lösungsmitteln als Methanol.

Noch viel weniger beständig ist die Benzoylverbindung CX. Sie bildet sich zwar nachweislich beim Benzoylieren des Oxymethylenketons CVII, zersetzt sich aber schon beim Umkristallisieren vollkommen, sodaß man nur Benzoesäure erhält.

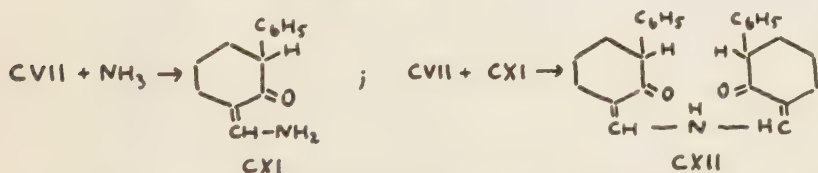


Die entsprechende phenylfreie Verbindung ist nicht viel stabiler. Sie kann nur unter besonderen Vorsichtsmaßregeln gewonnen werden und wird nach den Angaben von K.v. Auwers, W. Buschmann und R. Heidenreich ⁶¹⁾ von HCl schon in der Kälte augenblicklich verseift.

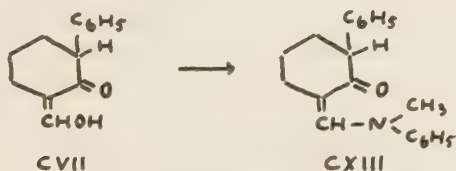
61) Liebigs Ann. Chem. 435, 296 (1924)

2) Aminoverbindungen

Ebenso leicht wie der Enoläther CIX bildet sich das Enamin CXI schon beim Zusammengießen der Komponenten. Letzteres, mit der gleichen Menge Oxymethylenverbindung CVII zusammen erhitzt, bildet die Iminoverbindung CXII.



Mit Methylanilin bildet CVII das gelbe 1-Phenyl-3-methylanilinomethylen-cyclohexanon-(2) (CXIII) vom Schmp. 87-87,5°. Auch diese Reaktion vollzieht sich schon beim Vermischen der Reaktionspartner unter Wärmeabgabe. CXIII gibt keine Derivate an der Ketogruppe.

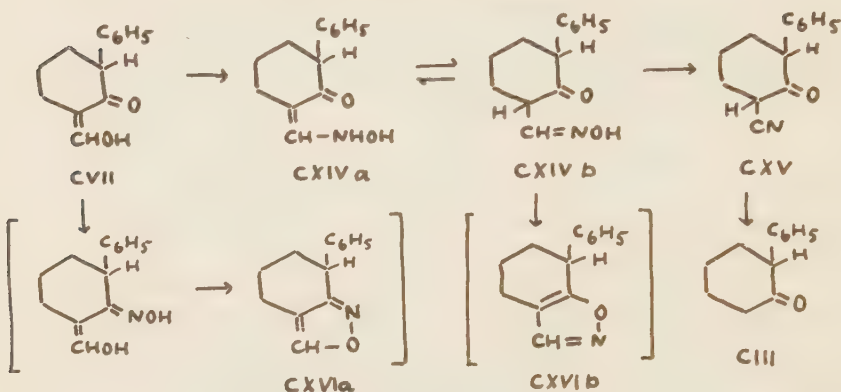


Das bisher geschilderte Verhalten der Oxymethylenverbindung CVII zeigt, daß man diese eher als Säure denn als Oxyverbindung anzusehen hat. Sie entbindet auch glatt CO_2 aus Karbonaten und ist stärker sauer als manche Carbonsäuren. Dieser Auffassung nach wäre also der Methylläther CIX ein Ester und die Benzoylverbindung CX ein Säureanhydrid. Daraus erklärt sich auch die leichte Verseifbarkeit dieser Verbindungen. Die Aminoverbindungen CXI, CXII und CXIII wären dann Säureamide, was mit ihrer Bildung und ihren Eigenschaften gut in Einklang steht.

3) Verhalten gegen Carbonylreagentien

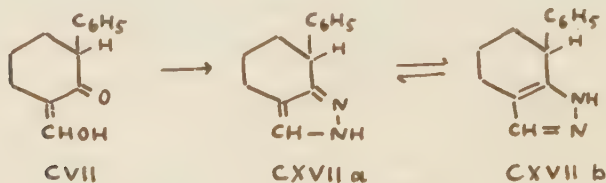
Einfache Derivate an der Ketogruppe gibt die Oxymethylenverbindung CVII nicht. Erstens ist die Ketogruppe sterisch behindert wie in allen α,α' -disubstituierten Ketonen und zweitens tritt hier die Reaktionsfähigkeit der Oxymethylengruppe gegenüber der Ketogruppe in den Vordergrund.

Mit Hydroxylamin bildet sich das Nitril CXV, wobei das Oxim CXIV als Zwischenprodukt anzunehmen ist.



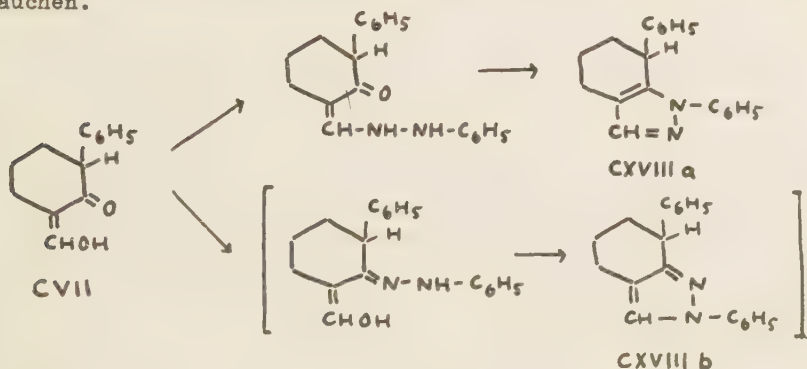
Daß hier nicht das mit CXV isomere Isoxazol CXVIa oder CXVib entstanden ist, beweist die Hydrolyse der Verbindung. Beim Verseifen mit Säuren entsteht 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII). Aus manchen Oxymethylenverbindungen entstehen mit Hydroxylamin zunächst Isoxazole, die in einem besonderen Arbeitsgang in Nitrile umgelagert werden können. Als Beispiel sei die Reaktion des 2-Oxymethylen-cycloheptanon-(1) erwähnt, die zu einem Gemisch der isomeren Isoxazole führt⁶²⁾. Bei der sauren Verseifung geben die Isoxazole die Oxymethylenverbindung zurück, die Oxymethylengruppe selbst kann erst mit starkem Alkali abgespalten werden.

Hydrazin wirkt Ähnlich wie Hydroxylamin. Auch hier wird sofort ein weiteres Mol Wasser abgespalten unter Bildung des 7-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-indazol (CXVII).



62) E. Buchta und J. Kranz, Liebigs Ann. Chem. 601, 175 (1956).

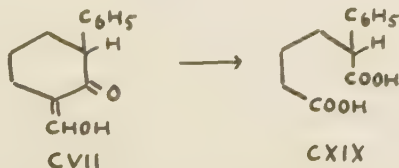
Mit Phenylhydrazin ergibt sich dasselbe Bild, nur daß hier Zweifel in Bezug auf die Stellung der Phenylgruppe auftauchen.



K.v. Auwers, W. Buschmann und R. Heidenreich ⁶¹⁾ erhielten aus 2-Oxymethylen-cyclohexanon-(1) mit Phenylhydrazin unter gleichen Versuchsbedingungen beide Derivate nebeneinander. Da wir nur eine Verbindung in sehr guter Ausbeute isolierten, entscheiden wir uns für die Struktur CXVIIIa. Einen exakten Beweis dafür können wir zwar nicht erbringen, doch scheint uns in Anbetracht der großen Reaktionsfähigkeit der =CHOH-Gruppe und der sterischen Hinderung der CO-Gruppe ein primärer Angriff des Phenylhydrazins an der Oxymethylengruppe wahrscheinlicher. Vgl. hierzu auch die Struktur des Reaktionsproduktes mit Hydroxylamin CXV.

4) Oxydation

Oxydiert man die Oxymethylenverbindung CVII mit KMnO_4 , so erhält man die α -Phenyl-adipinsäure (CXIX) vom Schmp. $138-139^\circ$. Die in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte variieren zwischen 132 ⁶³⁾ und $135,5^\circ$ ⁶⁴⁾.



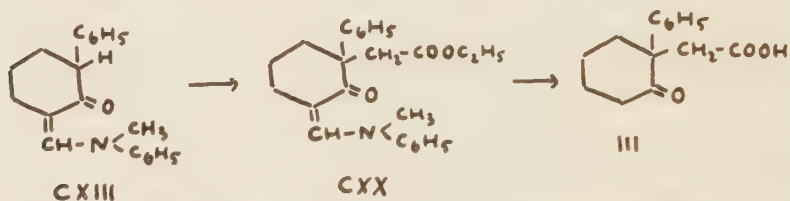
63) A. Berlande, Bull. soc. chim. France 9, 644 (1942).

F.H. Case, J. Amer. chem. Soc. 55, 2929 (1933).

64) R.Kuhn u. J.Michel, Ber. dtsch. Chem. Ges. 71, 1119 (1938).

- c) 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III) und
1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (LXXXII)

Zur Weiterverarbeitung in Richtung auf die beiden Säuren III und LXXXII diente uns das 1-Phenyl-3-methylanilinomethylen-cyclohexanon-(2) (CXIII). Mithilfe von NaNH_2 wurde dessen Natrium-salz hergestellt. Hierbei tritt ein Halochromieeffekt auf, denn aus der gelben Verbindung CXIII entsteht ein blutrotes Salz. Dieses, mit Bromessigsäureäthylester umgesetzt, liefert CXX, das nicht isoliert, sondern roh weiterverarbeitet wurde. Die Abspaltung des Methylanilinomethylenrestes erfolgte durch mehrstündiges Kochen mit starker KOH. Dabei entsteht die 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) vom Schmp. 134° in relativ guter Ausbeute. D. Ginsburg und R. Pappo⁵⁵⁾ geben $133-134^\circ$ für den Schmp. an, V. Boskelheide⁵⁴⁾ 131° .

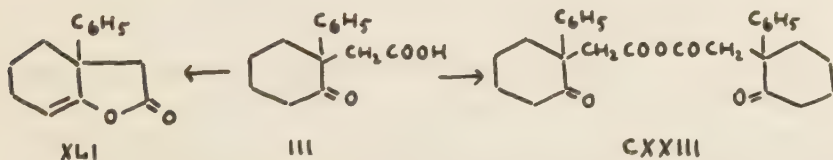


Die Kondensation von CXIII mit β -Brom-propionsäureäthylester unter gleichen Bedingungen liefert die 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1). Sie schmilzt bei $114-114,5^\circ$; W.E. Bachmann und L.B. Wick⁴⁵⁾ geben den gleichen Schmp. an.

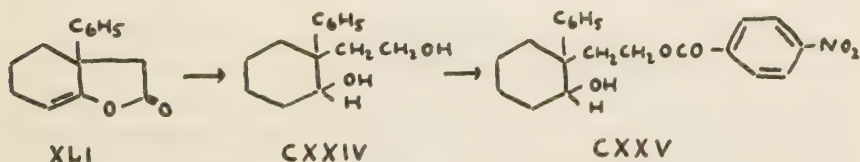
Bei der Charakterisierung der Ketosäure III mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin zeigte sich, daß mit der schwefelsauren äthanolischen Reagenslösung Veresterung der Carboxylgruppe eintritt. Es entsteht das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon CXXIa (Schmp. 158°) des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylesters (IIIa). Eine Wiederholung mit methanolischer Reagenslösung lieferte das Derivat CXXIb (Schmp. 161°) des Methylresters IIIb. Das gleiche Verhalten wies die δ -Ketosäure LXXXII auf. Auch hier bildete sich mit der äthanolischen Reagenslösung das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon CXXII des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylesters (LXXXIIa). Eine analoge Beobachtung machten auch E. Buchta und G. Wolfrum²⁴⁾.

Die für Cyclisierungen nach dem Ammonacetat-Verfahren benötigten Äthylester IIIa und LXXXIIa erhielten wir aus den freien Säuren III und LXXXII wie üblich, durch Kochen mit Äthanol und Schwefelsäure. Den Methylester IIIb der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III) stellten wir durch Einwirkung von Diazomethan auf III her.

Schließlich benötigten wir noch das Enol-Lacton XLI zur Umsetzung mit Ammoniak (Seite 18). Man erhält es durch Wasserabspaltung aus III mittels Essigsäureanhydrid/Acetylchlorid, während mit Thionylchlorid das Säureanhydrid CXXIII entsteht.



Das Lacton XLI bildet farblose Kristalle vom Schmp. 80-81°. Mit Alkalien läßt sich der Hetero-Ring öffnen, ebenso mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Bei der Reduktion mit Lithiumalanat entstand aus dem Lacton XLI das zähflüssige Diol CXXIV, von dem das p-Nitro-benzoylderivat CXXV dargestellt wurde.

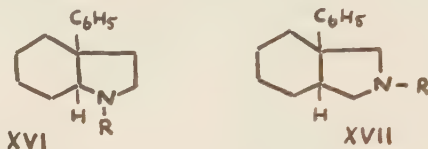


Wir nehmen an, daß die Veresterung an der primären Alkoholgruppe erfolgt ist.

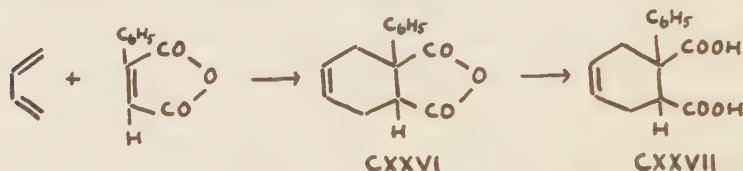
VII. Synthese hydrierter Isoindole mit angularer Phenylgruppe

a) Einleitung

Im Teil II unserer Arbeit beschrieben wir u.a. die Darstellung von hydrierten Indolen mit angularer Phenylgruppe (XVI). In diesem letzten Abschnitt zeigen wir einen Weg zu den isomeren Verbindungen der Isoindolreihe (XVII).



Als Ausgangsmaterial diente uns hier das Dienaddukt CXXVI aus Butadien und Phenyl-maleinsäureanhydrid. Die Darstellung des letzteren entnehmen wir der interessanten Arbeit von G.E. Ecke, L.R. Buzbee und A.J. Kolka ⁶⁵⁾ über die Chlorierung des Benzols in Gegenwart von Maleinsäureanhydrid.



Bei der Diensynthese selbst folgten wir den Angaben von L.E. Miller und D.J. Mann ⁶⁶⁾. Diese Autoren arbeiteten das Reaktionsprodukt sogleich zur Dicarbonsäure CXXVII auf, ohne das zunächst entstehende Anhydrid CXXVI zu isolieren. Wir übernahmen dieses Verfahren, gewannen aber aus unseren Diensynthesen auch das bislang noch nicht beschriebene 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI), das wir bei den meisten Umsetzungen der freien Säure CXXVII vorzogen.

Bei der Diensynthese bleibt die relative Lage der Substituenten unverändert ⁶⁷⁾. Die 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäure (CXXVII) enthält also die beiden Carboxylgruppen in cis-Stellung. Dies ist der Grund dafür, daß manche der im folgenden beschriebenen Reaktionen in einer ungewünschten Richtung verlaufen.

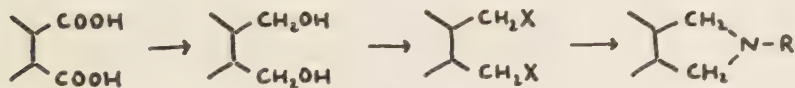
65) J. Amer. chem. Soc. **78**, 81 (1956)

66) ebenda **72**, 1484 (1950)

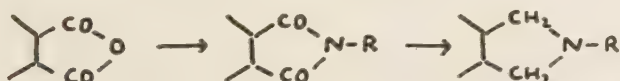
67) E. Müller, Neuere Anschauungen der organischen Chemie, S. 308
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

Die Darstellung der von uns gewünschten Isoindole versuchten wir auf zwei Wegen,

erstens durch Überführung der Dicarbonsäure CXXVII in das entsprechende Diol, Ersatz der OH-Gruppen durch stark negative Reste (Halogene oder Tosyloxygruppen) und nachfolgenden Ring-schluß mit primären Aminen:



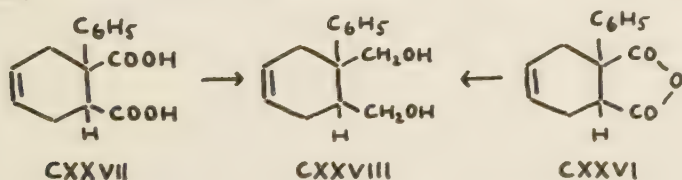
und zweitens durch Austausch des Ringsauerstoffs im 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI) gegen >N-R und Reduktion der resultierenden Dicarbonimide:



b) Reduktion der 1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonsäure

1) 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXVIII)

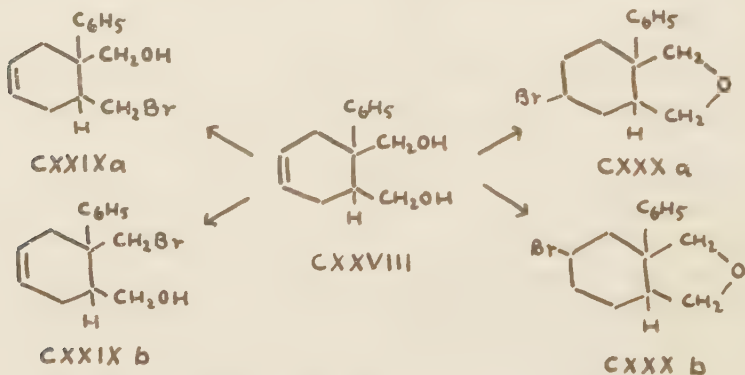
Sowohl die Dicarbonsäure CXXVII als auch deren Anhydrid CXXVI ließen sich mittels LiAlH_4 leicht zum Dialkohol CXXVIII reduzieren.



Vorzuziehen ist die Reduktion des Anhydrids CXXVI, da sie wegen des Fehlens der freien Carboxylgruppen viel weniger LiAlH_4 benötigt und nicht so stürmisch verläuft. Der 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalalkohol (CXXVIII) bildet wachsartige Kristalle vom Schmp. 91° .

Als nächster Schritt sollten die beiden OH-Gruppen im Diol CXXVIII durch Brom ersetzt werden. Diese Aufgabe konnten wir aber trotz Anwendung energischer Reaktionsbedingungen nicht lösen. Alle Reagentien, mit deren Hilfe OH gegen Br ausgetauscht werden kann, wirken zugleich wasserabspaltend und die Wasserabspaltung hat hier wegen der cis-Stellung der beiden OH-Gruppen immer den Vorzug. Wir erhielten meist tiefsiedende, dünnflüssige Reaktionsprodukte von ätherartigem Charakter, deren Entstehung nur durch intra- oder intermolekulare Dehydratisierung oder teilweise Zersetzung gedeutet werden kann.

Solche Produkte entstanden bei der Umsetzung des Diols CXXVIII mit Phosphortribromid oder mit wässriger Bromwasserstoffsäure im Einschlußrohr. Auch das Arbeiten mit HBr in Eisessig im Einschlußrohr hatte keinen Erfolg. Nur bei Anwendung von gasförmigem Bromwasserstoff in der Hitze entstand eine einheitliche Verbindung. Sie ist aus dem Dialkohol CXXVIII durch Aufnahme von 1 HBr und Abgabe von 1 H₂O entstanden.



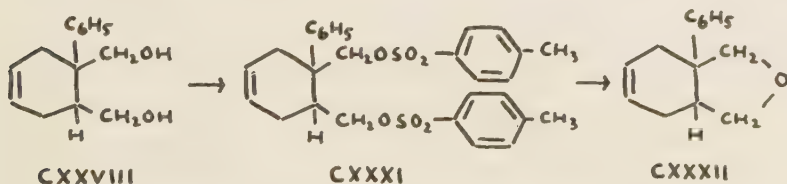
Von den denkbaren vier Strukturen scheiden die unter CXXIX genannten aus, da die Substanz keine Alkoholeigenschaften mehr zeigt. Für die Struktur CXXX spricht auch die Tatsache, daß bei Verwendung des hydrierten Diols CXXXIII der bromfreie Äther CXXXIV entsteht.

2) 1-Phenyl-1,2-bis-tosyloxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXXI)

Der Dialkohol CXXVIII gibt mit p-Toluol-sulfochlorid in Pyridin glatt den Di-p-toluol-sulfosäureester CXXXI vom Schmp. 131,5°. Seine leichte Bildung zeigt, daß die beiden CH₂OH-Gruppen im 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXVIII) nicht etwa durch die Phenylgruppe sterisch behindert sind, sondern daß lediglich ihre cis-Konfiguration der Grund für ihr unerwünschtes Verhalten sein kann.

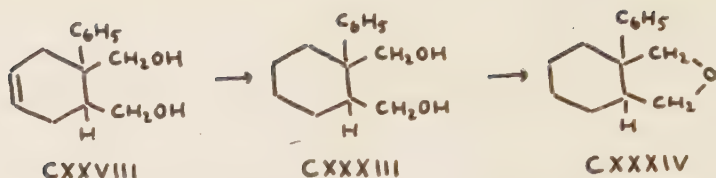
Beim Versuch, die beiden Tosyloxygruppen mittels Ammoniak gegen die Iminogruppe >NH auszutauschen, wurde wiederum eine tiefsiedende, leichtbewegliche Flüssigkeit erhalten, die keinen Stickstoff enthält und chemisch vollkommen indifferent ist. Sie scheint mit der aus dem Diol CXXVIII und wässriger HBr erhaltenen Substanz identisch zu sein.

Schließlich wurde noch geprüft, ob die Tosyloxygruppen im Ditosylat CXXXI überhaupt eines Austausches gegen andere Reste fähig sind. Zu diesem Zweck wurde die Verbindung CXXXI mit KCN im Einschlußrohr zur Reaktion gebracht. Das Ergebnis war wieder negativ. Anstelle des erwarteten Dinitrils entstand der innere Äther CXXXII.



3) 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan (CXXXIII)

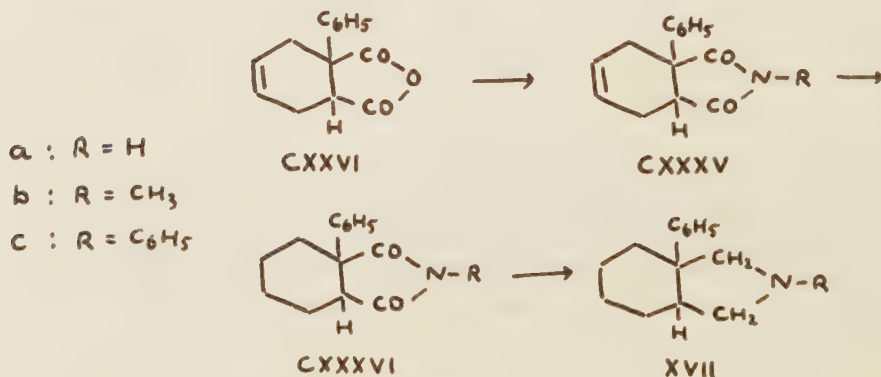
Der Dialkohol CXXVIII wurde katalytisch hydriert, um mit der hydrierten Verbindung CXXXIII (Schmp. 91,5-92,5°) erneut eine Reaktion mit HBr zu versuchen. Das 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan (CXXXIII) wurde über den Schmelzpunkt erhitzt und gasförmiger Bromwasserstoff eingeleitet. Dabei bildete sich der innere Äther CXXXIV fast quantitativ.



Dieses Ergebnis ist im Vergleich zur Reaktion des Diols CXXVIII mit gasf. HBr (siehe Seite 58) nicht überraschend. Dadurch ist auch die Struktur der Verbindung CXXX sichergestellt.

c) Austausch des Ringsauerstoffs im 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid gegen Iminogruppen, Hydrierung und Reduktion der entstandenen Dicarbonimide.

Es zeigte sich, daß das 1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbon-säureanhydrid (CXXVI) beim Kochen mit Salzen primärer Amine in Eisessig seinen Ringsauerstoff leicht gegen den Rest $>N-R$ austauschen läßt. Vgl. dazu die kürzlich erschienene Arbeit von W. Sandermann und K. Striesow⁶⁸⁾. Als Kondensationsmittel dient wasserfreies Natriumacetat. Beim Verdünnen der essigsäuren Lösung mit Wasser flocken die gebildeten 1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimide (CXXXV) aus und können abfiltriert werden. Auf diese Weise stellten wir die Verbindungen CXXXV a,b und c her.



68) Chem. Ber. 90, 693 (1957).

Alle drei ließen sich sehr leicht katalytisch hydrieren. Auch die nachfolgende Reduktion der Verbindungen CXXXVI b und c verlief nach Wunsch und ergab die tertiären Basen XVII b und c. Solche Reduktionen von Imiden zu cyclischen Aminen wurden bereits in großer Anzahl beschrieben ⁶⁹⁾.

Dagegen stieß die gleiche Reaktion beim unsubstituierten Imid CXXXVIA auf Schwierigkeiten. Schuld daran ist der acide Wasserstoff - die Verbindung CXXXVIA ist in wässriger Lauge löslich. Die saure NH-Gruppe bildet mit Lithiumalanat zuerst ein Salz und nun kann aus räumlichen Gründen weiteres LiAlH_4 nicht mehr an beiden benachbarten CO-Gruppen angreifen. Das Reaktionsprodukt, eine farblose zähflüssige Substanz von weitem Siedebereich, war in Säuren unlöslich. Es konnte also nicht das gewünschte 8-Phenyl-octahydro-isoindol (XVIIa) sein. Da keine Aussicht bestand, aus dem Destillat eine einheitliche Verbindung zu isolieren, wurde es der nochmaligen Reduktion mit LiAlH_4 unterworfen. Diesmal konnte nach Aufarbeitung zwar nicht die reine Base XVIIa - sie ist noch von sauerstoffhaltigen Verbindungen begleitet - wohl aber deren Pikrat isoliert werden. Für präparative Zwecke eignet sich diese Darstellungsweise von XVIIa nicht. In der Literatur sind Fälle angegeben, wo die Reduktion von Imiden mit freier NH-Gruppe glatter verläuft, z.B. von F.F. Blicke und Chi-Jung Lu ⁷⁰⁾.

Die Base XVIIb wurde ebenfalls durch ihr Pikrat charakterisiert. Das quartäre Ammoniumsalz CXXXVII aus XVIIb und Methyljodid schmilzt bei $201-203^\circ$ und gibt, wie bei solchen Verbindungen (XLVI, LXXXI) schon mehrfach beobachtet, ungenaue Analysenwerte.

Das 2,8-Diphenyl-octahydro-isoindol (XVIIc) ist fest und nur noch schwach basisch. Sein Pikrat läßt sich nur unter Zusatz überschüssiger Pikrinsäure unzersetzt umkristallisieren. Vgl. die Beobachtungen an der tertiären Base XXVIII Seite 13.

69) Eine Zusammenfassung findet man in der nützlichen Monographie von V.M. Mičović und M.L. Mihailović: Lithium-Aluminium-Hydride in Organic Chemistry, S. 61, Beograd 1955.

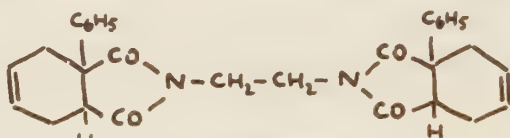
70) J. Amer. chem. Soc. 74, 3933 (1952).

Übersicht über die Verbindungen CXXXV, CXXXVI und XVII

CXXXV	R	Schmp.	CXXXVI	R	Schmp.
a	H	136-138°	a	H	127-128°
b	CH ₃	83-84°	b	CH ₃	98-99°
c	C ₆ H ₅	93-95°	c	C ₆ H ₅	111,5-112,5°

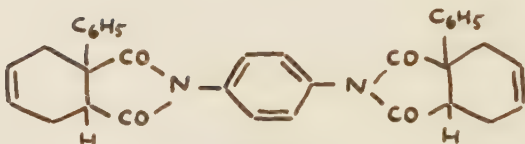
XVII	R	Schmp.	Schmp. Pikrat
a	H	-	169-171°
b	CH ₃	-	112-117°
c	C ₆ H ₅	54-55°	148-149° (Z.)

Der Stickstoff von primären Diaminen kann ebenfalls in das Ringsystem des 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimids eingebaut werden. Führt man die Reaktion - wie bei den Monoaminen beschrieben - durch, dann reagieren beide Aminogruppen gleichermaßen mit je einem Molekül 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid. Unter Verwendung von Äthylendiamin und von p-Phenylendiamin erhielten wir Bis-dicarbonimide folgender Struktur:



CXXXVIII

Schmp. 165,5-166,5°



CXXXIX

Schmp. 243-245°

Beide Verbindungen wurden wegen ihrer Schwerlöslichkeit nicht weiter umgesetzt.

Experimenteller Teil *)

1,5-Dimethyl- Δ^4 -pyrrolon-(2) (XIX)

5 g Lävulinsäure und 5 ccm wässr. 33-proz. Methylamin-Lösung wurden im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 155° erhitzt. Der homogene, etwas gefärbte Rohrinhalt wurde i. Vak. destilliert; die Fraktion von 83-85°/19 mm aufgefangen und noch einmal destilliert. Das Destillat gab beim Versetzen mit Äther und Kühlen farblose Kristalle. Ausb. 0,86 g (18% d.Th.), Schmp. 62° (aus Äther).

1-Aza-2-keto- Δ^9 -octahydro-azulen (XXIII)

7,8 g Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) wurden zusammen mit 4 ccm wässr. Ammoniak, 3 ccm Äthanol und 3 ccm Wasser im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 160-170° erhitzt. Der gelbliche homogene Rohrinhalt wurde mit Ammonsulfat versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Danach wurde die organische Phase mit verd. Salzsäure, mit Wasser und mit Natriumbikarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus der i. Vak. eingeengten Lösung schied sich nach mehrtägigem Stehen eine kleine Menge farbloser Kristalle ab (0,6 g = 9% d.Th.). Schmp. 275° (aus Essigsäure/Aceton 1:1).

4,988 mg Substanz	13,110 mg CO ₂	3,630 mg H ₂ O
2,364 mg "	0,208 ccm N ₂	28°/715 mm
C ₉ H ₁₃ NO (151,2)	Ber. C 71,49	H 8,67 N 9,26
	Gef. 71,53	8,13 9,39

N-Phenyl-1-aza-2-keto- Δ^9 -octahydro-azulen (XXIV)

Ein Gemisch aus 10 g Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1), 7,5 ccm Anilin, 4 ccm Methanol und 2 ccm Wasser wurde im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 160-170° erhitzt. Nach der Reaktion besteht der Rohrinhalt aus zwei Phasen. Der organische Teil wurde nach Abtrennen

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

der wässrigen Schicht i.Vak. destilliert. Die Fraktion von 155-165°/0,04 mm erstarrte in der Vorlage. Ausb. 11,5 g (86% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus wässr. Methanol schmolz die Substanz bei 75-76°, erstarrte dann wieder und schmolz erneut bei 87-88°. Die glasklaren großen Kristalle wurden an der Luft bald matt, was auf einen Kristallwassergehalt deutete. Zur Befreiung vom Wasser wurde die Substanz bei 112°/12 mm getrocknet; beim Schmelzen war starke Gasentwicklung zu beobachten. Aus Benzol/Petroläther 2:1 feine Kriställchen vom Schmp. 87-88°.

5,063 mg Substanz	14,705 mg CO ₂	3,470 mg H ₂ O		
3,162 mg "	0,187 ccm N ₂	31°/718 mm		
C ₁₅ H ₁₇ NO (227,3)	Ber. C 79,26	H 7,54	N 6,16	
	Gef. 79,24	7,67	6,28	

N-p-Tolyl-1-aza-2-keto- Δ^9 -octahydro-azulen (XXV)

2,5 g Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) und 2,5 g p-Toluidin wurden unter Zusatz von 5 ccm Methanol und 2 ccm Wasser im Einschlußrohr 5 Stdn. auf 160-165° erhitzt. Der rötlich gefärbte, zweiphasige Rohrinhalt wurde, wie bei XXIII (Seite 63) beschrieben, aufgearbeitet. Farblose Tafeln (aus Methanol/Wasser 3:1), deren Schmp. sich von 95° bis 108° hinzog. Zur Analyse wurde eine bei Raumtemperatur im Wasserstrahlvakuum getrocknete Probe gebracht. Die Analysenwerte und der Gewichtsverlust beim Schmelzen i.Vak. sprechen für einen Kristallwassergehalt von 1/2 H₂O pro Mol XXV.

4,926 mg Substanz	13,790 mg CO ₂	3,560 mg H ₂ O		
3,122 mg "	0,160 ccm N ₂	28°/722 mm		
C ₁₆ H ₁₉ NO+1/2H ₂ O (250,3)	Ber. C 76,67	H 8,05	N 5,60	
	Gef. 76,37	8,09	5,52	

0,1146 g Substanz wogen nach 1-stdg. Erhitzen auf 154°/12 mm 0,1098 g. Gewichtsverlust berechnet: 0,0044 g, gefunden: 0,0048 g. Die durch Schmelzen i.Vak. vom Kristallwasser befreite Substanz wurde aus Essigester/Petroläther 2:1 umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 107-109°.

4,951 mg Substanz	14,520 mg CO ₂	3,410 mg H ₂ O		
3,181 mg "	0,167 ccm N ₂	27°/718 mm		
C ₁₆ H ₁₉ NO (241,3)	Ber. C 79,63	H 7,94	N 5,80	
	Gef. 80,00	7,71	5,64	

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Cycloheptanon-(2)-
essigsäure-(1)-p-toluidids (XXVI)

Eine Spatelspitze der Verbindung XXV wurde in Äthanol gelöst und mit äthanolischer, schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung versetzt. Nach einigen Stdn. schied sich ein voluminöser Niederschlag aus, der in den üblichen Lösungsmitteln fast unlöslich war. Er löste sich nur in Pyridin und wurde aus Pyridin/Methanol 2:1 umkristallisiert. Kanariengelbe verfilzte Nadeln vom Schmp. 221-222° (Zers.).

4,850 mg Substanz	10,690 mg CO ₂	2,440 mg H ₂ O
2,890 mg "	0,435 ccm N ₂	27°/723 mm
C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₅ (439,5)	Ber. C 60,12 H 5,73 N 15,94	
	Gef. 60,13 5,63 16,29	

N-Phenyl-1-aza-2-keto-decahydro-azulen (XXVII)

7 g kristallwasserhaltiges Lactam XXIV wurden in 45 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser gelöst und in Gegenwart von 100 mg PdCl₂ und etwas Aktivkohle in einer Schüttelente bei Raumtemperatur hydriert. Nach 5 Stdn. waren 837 ccm H₂ aufgenommen (berechnet etwa 770 ccm). Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung i. Vak. eingeengt und mit Benzol versetzt. Beim Kühlen schieden sich farblose Kristalle ab. Ausb. 6,2 g (etwa 90% d.Th.). Schmp. 83° (aus Benzol). Die Verbindung enthält nach der Elementaranalyse 1 Mol Kristallwasser, das auch beim Umkristallisieren aus wasserfreien Solventien nicht verloren ging.

4,981 mg Substanz	13,370 mg CO ₂	3,770 mg H ₂ O
2,910 mg "	0,158 ccm N ₂	25°/724 mm
C ₁₅ H ₁₉ NO + 1 H ₂ O (247,3)	Ber. C 72,84 H 8,56 N 5,66	
	Gef. 73,19 8,47 5,92	

Die kristallwasserhaltige Verbindung wurde 1 Stde. auf 150°/12 mm erhitzt, wobei sie z.T. sublimierte. Nach Erkalten wurde sie unter Ausschluß von Wasser aus Essigester/Petroläther 2:1 umkristallisiert; farblose lange Spieße vom Schmp. 83°. Der Mischschmp. mit der wasserhaltigen Verbindung wird nicht herabgesetzt; wahrscheinlich verliert letztere schon unterhalb des Schmp. das ganze Kristallwasser.

4.070 mg Substanz	11,693 mg CO ₂	3,145 mg H ₂ O
6,980 mg "	0,392 ccm N ₂	25 ⁰ /729 mm
C ₁₅ H ₁₉ NO (229,3)	Ber. C 78,56 H 8,35 N 6,11	
	Gef. 78,40 8,65 6,17	

N-Phenyl-1-aza-decahydro-azulen (XXVIII)

In einem 250 ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurde 1 g LiAlH₄ in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 5,2 g des Lactams XXVII in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft, wobei sich der Kolbeninhalt schwach erwärmte. Das Gemisch wurde 10 Stdn. gekocht und dann nach der Vorschrift von V.M. Mičovič und M.L. Mihailovič¹⁸⁾ zersetzt. Da bei allen späteren Lithiumalanat-Reduktionen die gleiche Methode angewendet wurde, sei sie hier in allgemeiner Form beschrieben:

Es seien a g LiAlH₄ eingesetzt worden. Nach Beendigung der Reaktion werden unter kräftigem Rühren a ccm Wasser vorsichtig zugegeben, nach kurzer Pause a ccm 15-proz. Natronlauge. Nach Zugabe weiterer 3a ccm Wasser wird noch 1 Stde. gerührt. Auf diese Weise erhält man einen körnigen, leicht filtrierbaren Niederschlag von Aluminiumhydroxyd, der zwar alles Wasser, aber keine organischen Bestandteile absorbiert enthält. Der Niederschlag wird von der Lösung abgesaugt und dreimal mit warmem Lösungsmittel nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate, die das Reduktionsprodukt enthalten, werden i.Vak. eingengt.

Nach Einengen und Kühlen schieden sich farblose Kristalle der Base XXVIII ab. Ausb. 4,4 g (90% d.Th.). Die Verbindung löst sich in wässr. HCl und in den üblichen organischen Solventien, ausgenommen in Alkoholen. Nach Umkristallisieren aus Petroläther schmilzt sie bei 62,5-63,5⁰. Es konnte kein festes Hydrochlorid und kein Komplex mit Methyljodid erhalten werden.

5,074 mg Substanz	15,600 mg CO ₂	4,420 mg H ₂ O
2,996 mg "	0,179 ccm N ₂	28 ⁰ /730 mm
C ₁₅ H ₂₁ N (215,3)	Ber. C 83,66 H 9,83 N 6,51	
	Gef. 83,88 9,75 6,51	

Pikrat von XXVIII: Gelbe Nadeln vom Schmp. 152-154°; Zur Vermeidung von Zersetzung in Gegenwart überschüssiger Pikrinsäure (aus Äthanol oder Methanol) umkristallisiert.

3,892 mg Substanz	8,125 mg CO ₂	1,950 mg H ₂ O		
2,840 mg "	0,331 ccm N ₂	25°/727 mm		
C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₇ (444,4)	Ber. C 56,75	H 5,44	N 12,61	
	Gef. 56,95	5,61	12,77	

3-Keto-5,6-pentamethylen- Δ^6 -tetrahydro-pyridazin (XXIX)

6 g Cycloheptanon-(2)-essigsäure-(1) wurden zusammen mit 0,96 g 92-proz. Hydrazinhydrat (1/2 Mol pro Mol Säure), 2 ccm Äthanol und 1 ccm Wasser in ein Einschlußrohr gebracht und 4 Stdn. auf 160-170° erhitzt. Der gelbliche Rohrinhalt wurde, wie für XXIII (Seite 63) beschrieben, aufgearbeitet. Beim Einengen kristallisierte die Verbindung XXIX aus. Farblose Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 108-110° (aus Essigester). Ausb. 1,9 g (65% d.Th., bezogen auf Hydrazinhydrat).

4,837 mg Substanz	11,560 mg CO ₂	3,620 mg H ₂ O		
2,882 mg "	0,451 ccm N ₂	22°/723 mm		
C ₉ H ₁₄ N ₂ O (166,2)	Ber. C 65,03	H 8,49	N 16,85	
	Gef. 65,22	8,38	17,22	

Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) (XXX)

8 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und 5 ccm conc. wässr. Ammoniak wurden 4 Stdn. im Einschlußrohr auf 155° erhitzt. Die gelbe Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Erst nach mehreren Tagen schied sich aus der eingeengten Lösung eine farblose feste Substanz ab. Die Verbindung ist relativ schwerlöslich und schmilzt bei 236-242° (Zers.) (aus Methanol/Aceton 2:1). Ausb. 1,4 g (20% d.Th.)

5,018 mg Substanz	12,820 mg CO ₂	3,590 mg H ₂ O		
3,062 mg "	0,294 ccm N ₂	27°/716 mm		
C ₈ H ₁₃ NO (137,2)	Ber. C 70,04	H 8,08	N 10,21	
	Gef. 69,82	8,02	10,29	

Das Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) ließ sich in Gegenwart von Pd bei Normaldruck nicht hydrieren.

1-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-indolon-(2) (XXXV)

3 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) wurden zusammen mit 3 ccm frisch destilliertem Anilin und 3 ccm Wasser in einem Einschlußrohr 4 Stdn. auf 155° erhitzt. Der zweiphasige Rohrinhalt wurde wie üblich aufgearbeitet und lieferte beim Einengen farblose Kristalle des Lactams XXXV. Ausb. 2,8 g (68% d.Th.). Die Verbindung ist in den meisten Lösungsmitteln außer Petroläther leicht löslich und läßt sich am besten aus wässr. Alkoholen umkristallisieren; farblose Tafeln oder Stäbchen vom Schmp. $122-123^\circ$.

5,030 mg Substanz	14,555 mg CO ₂	3,220 mg H ₂ O		
3,171 mg "	0,190 ccm N ₂	28°/721 mm		
C ₁₄ H ₁₅ NO (213,3)	Ber. C 78,84	H 7,09	N 6,57	
	Gef. 78,95	7,16	6,45	

Die Verbindung reagiert mit schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung wie XXV. Beim Kochen mit Säuren werden die Ausgangsstoffe zurückgebildet.

2 g Lactam XXXV wurden mit 20 ccm halbconc. HCl 4 Stdn. gerückflußt. Die nun homogene Lösung wurde i.Vak. eingeengt, mit Ammonsulfat versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit wenig Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Im Eisschrank schieden sich Kristalle von Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) vom Schmp. 73° aus. Der Mischschmp. mit einer authentischen Probe wird nicht herabgesetzt.

Reaktion von Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) mit Methylamin

Isolierung einer Verbindung C₁₅H₁₉NO₃ (XXXVI)

5 g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1), 9 ccm 33-proz. Methylamin-Lösung und 5 ccm Wasser wurden im Einschlußrohr 4 Stdn. auf eine Temperatur von $145-155^\circ$ erhitzt. Der homogene Rohrinhalt wurde i.Vak. destilliert. Bei $130-140^\circ/12$ mm ging eine leichtbewegliche Flüssigkeit (2 g) über, die unangenehm roch und sich an der Luft bald verfärbte. Aus ihr konnte keine einheitliche Verbindung gewonnen werden. Der Destillationsrückstand im Kolben wurde mit Methanol ausgekocht, die Lösung schied in der Kälte farblose Kristalle (0,5 g) aus. Aus wässr. Methanol umkristallisiert,

schmilzt die Substanz zwischen 200° und 207° (Zers.). Sie reagiert nicht mit Ketonreagentien und löst sich nicht in wässr. Laugen.

4,761 mg Substanz	11,955 mg CO ₂	3,070 mg H ₂ O		
3,068 mg "	0,148 ccm N ₂	27°/726 mm		
C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ (261,3)	Ber. C 68,94	H 7,33	N 5,36	
	Gef. 68,74	7,22	5,24	

Reaktion von Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) mit Anilin

Isolierung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons XXXVIII

8 g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1) wurden zusammen mit 6 ccm Anilin, 1 ccm Methanol und 1 ccm Wasser im Einschlußrohr 4 Stdn. auf $150-160^{\circ}$ erhitzt. Bei der Destillation des Rohrinhalts wurde nach einem Vorlauf von Anilin eine Fraktion von $144-161^{\circ}/0,1$ mm aufgefangen (8 g). Auch hier blieb ein beträchtlicher Destillationsrückstand, aus dem aber beim Behandeln mit Methanol keine feste Verbindung isoliert werden konnte. Der flüssige Anteil wurde ein zweitesmal destilliert; Sdp. $142-155^{\circ}/0,05-0,1$ mm. Die zähe gelbliche Flüssigkeit konnte weder durch Kühlen noch durch Anreiben mit Lösungsmitteln zum Kristallisieren gebracht werden. Einige Tropfen davon wurden in Äthanol gelöst und mit schwefelsaurer, äthanolischer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung gekocht. Dabei fiel ein gelber Niederschlag aus, der abgesaugt und getrocknet wurde. Er ließ sich nur mit Pyridin wieder in Lösung bringen. Aus der Pyridin-Lösung schied sich nach Zugabe von 2 Vol. Methanol und Kühlen die Verbindung XXXVIII in Form orangefarbener Kristalle aus; Schmp. $197-204^{\circ}$ (Zers.).

5,182 mg Substanz	10,930 mg CO ₂	2,250 mg H ₂ O		
2,980 mg "	0,500 ccm N ₂	34°/721 mm		
C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₅ (397,4)	Ber. C 57,42	H 4,82	N 17,63	
	Gef. 57,55	4,86	17,70	

4,2 g des vorher beschriebenen Destillats wurden in 35 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart einer Spatalspitze PdCl₂ und etwas Tierkohle hydriert. Nach 1 Stde. bei Raumtemperatur waren 260 ccm H₂ aufgenommen. Da die Hydriergeschwindigkeit zusehends abnahm, wurde auf 70° angeheizt. Wasserstoffaufnahme nach weiteren 5 Stdn. insgesamt 455 ccm; berechnet für die Verbindung XXXVII 540 ccm.

Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und destilliert: bei 149-153°/0,1 mm ging eine farblose zähe Flüssigkeit (3,6 g) über, aus der ebenfalls keine feste Verbindung gewonnen werden konnte. Das Destillat reagiert nicht mehr mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin.

Äthan-1,2-bis-N,N'-[4,5-trimethylen- Δ^4 -pyrrolon-(2)] (XL)

Ein Gemisch aus 12 g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1), 3,3 g Äthylendiamin-hydrat, 3 ccm Methanol und 2 ccm Wasser wurde im Einschlußrohr 3 Stdn. auf 160° erhitzt. Danach wurde der rötlich gefärbte, homogene Rohrinhalt im Säbelkolben destilliert. Nach Abtrennen des Vorlaufs wurde die Fraktion von 218-225°/0,1 mm aufgefangen. Das als farbloses glasiges Produkt anfallende Destillat erstarrte beim Anreiben mit Methanol. Ausb. 5,5 g (48% d.Th.). Die Verbindung ließ sich gut aus Essigester umkristallisieren und bildet farblose Kristalle vom Schmp. 189-193°.

4,886 mg Substanz	12,670 mg CO ₂	3,280 mg H ₂ O		
3,082 mg "	0,296 ccm N ₂	32°/721 mm		
C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ (272,3)	Ber. C 70,56	H 7,40	N 10,29	
	Gef. 70,74	7,51	10,20	

9-Phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (XLII)

2,5 g 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III) wurden zusammen mit 2,5 ccm wässr. Ammoniak und 2 ccm Methanol in ein Einschlußrohr eingeschmolzen und 4 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten enthielt das Rohr zentimeterlange Kristalle des Lactams XLII neben etwas Flüssigkeit. Aus letzterer konnte durch Verdünnen mit angesäuertem Wasser eine weitere Menge gewonnen werden. Gesamt-ausb. 1,84 g (84% d.Th.). Die Verbindung ist in den üblichen Solventien schwer löslich, gut löslich nur in Eisessig. Nach Umkristallisieren aus viel Äthanol farblose Tafeln vom Schmp. 179-181°.

5,254 mg Substanz	15,195 mg CO ₂	3,290 mg H ₂ O		
2,681 mg "	0,164 ccm N ₂	23°/725 mm		
C ₁₄ H ₁₅ NO (213,3)	Ber. C 78,84	H 7,09	N 6,57	
	Gef. 78,90	7,01	6,74	

Das Lactam XLII reagiert nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Beim Kochen mit Mineralsäuren entsteht wieder die Säure III.

Ebenso wie aus der freien Säure III kann man auch aus deren Enol-Lacton XLI und Ammoniak das Lactam XLII darstellen (Ausb. 80%).

1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (IV)

5 g 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (IIIa), 5 ccm 33-proz. wässr. Methylamin-Lösung und 2 ccm Methanol wurden in ein Einschlußrohr gegeben und dieses 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen befinden sich im Rohr zwei flüssige Phasen. Die organische Schicht wurde in Äther aufgenommen, mit verd. HCl, Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde i. Hochvak. destilliert. Bei 155-160°/0,2 mm wurde ein farbloses Öl aufgefangen, das beim Anreiben erstarrte. Ausb. 4,2 g (96% d.Th.), Schmp. 85,5° (aus Petroläther).

4,778 mg Substanz	13,895 mg CO ₂	3,250 mg H ₂ O
2,612 mg "	0,149 ccm N ₂	28°/728 mm
C ₁₅ H ₁₇ NO (227,3)	Ber. C 79,26	H 7,54 N 6,16
	Gef. 79,33	7,61 6,19

Die Verbindung gibt keine Reaktion mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Sie entfärbt Brom in Eisessig und zeigt eine positive Bayer'sche Probe. Beim Erwärmen mit Salzsäure wird die Ausgangssäure III regeneriert. Bei Verwendung der freien Säure III anstelle des Esters IIIa erhält man das gleiche Lactam IV in 98-proz. Ausb.

1,9-Diphenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (XLIII)

Eine Mischung aus 2,5 g der Ketosäure III, 2 ccm Anilin und 1 ccm Methanol wird im Bombenrohr 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Der dunkle Rohrinhalt wird in heißem Aceton aufgenommen, etwas eingeeengt und mit Methanol versetzt. Beim Abkühlen und Reiben scheiden sich farblose Kristalle ab. Sie werden abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 118-119°, Ausb. 2,48 g (80% d.Th.)

5,230 mg Substanz	15,865 mg CO ₂	3,120 mg H ₂ O
2,747 mg "	0,126 ccm N ₂	23°/725 mm
C ₂₀ H ₁₉ NO (289,4)	Ber. C 83,01	H 6,62 N 4,84
	Gef. 82,78	6,68 5,05

1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydroindol (V)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5,1 g LiAlH_4 in 250 ccm absol. Äther suspendiert. Dazu wird unter Rühren eine Lösung von 20 g 1-Methyl-9-phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (IV) in 250 ccm absol. Äther so schnell zuge-
getropft, daß das Reaktionsgemisch stets im Sieden bleibt. Da-
nach wird noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und über Nacht ste-
hen gelassen. Die weiße Komplexverbindung wird dann, wie auf Seite
66 beschrieben, zersetzt. Bei der Destillation i.Vak. geht die
Verbindung bei $116-120^\circ/0,8$ mm als farblose Flüssigkeit über;
Ausb. 17,4 g (93% d.Th.). An der Luft färbt sich die Substanz
bald rot, im verschlossenen Gefäß ist sie einige Zeit haltbar.
Pikrat von V: Kanariengelbe Blättchen vom Schmp. $140-141^\circ$ (aus
Methanol).

4,930 mg Substanz	10,305 mg CO_2	2,200 mg H_2O
2,836 mg "	0,336 ccm N_2	$29^\circ/720$ mm
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$ (442,4)	Ber. C 57,01	H 5,02 N 12,67
	Gef. 57,02	4,99 12,68

1-Methyl-9-phenyl-octahydroindol (XLV)

(durch katalytische Hydrierung von V)

10,5 g der ungesättigte Base V wurden in 30 ccm Essigester und
10,5 ccm Äthanol gelöst und in Gegenwart von 150 mg PdCl_2 und
etwas Kohle in der Schüttelente hydriert. Die Hydrierung ging
sehr rasch vor sich und hörte plötzlich auf. Nach 10 Min. waren
1264 ccm H_2 aufgenommen (berechnet 1249 ccm). Nach Filtrieren wur-
de mit äthanolischer HCl versetzt, wobei farblose Kristalle des
Hydrochlorids ausfielen. Das Salz wurde in Wasser gelöst und mit
überschüssiger Kalilauge behandelt; die Base XLV schied sich ölig
ab. Sie wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und vom Lösungs-
mittel befreit. Beim Destillieren ging sie als farblose Flüssig-
keit bei $99^\circ/0,4$ mm über. Ausb. 10,0 g (95% d.Th.). Die Verbin-
dung verfärbt sich an der Luft nicht, zieht aber im Laufe der Zeit
 CO_2 an.

5,186 mg Substanz	15,940 mg CO ₂	4,330 mg H ₂ O
3,178 mg "	0,196 ccm N ₂	28°/726 mm
C ₁₅ H ₂₁ N (215,3)	Ber. C 83,66 H 9,83 N 6,51	
	Gef. 83,85 9,35 6,68	

Hydrochlorid: Wurde aus Methanol/Essigester 2:1 umkristallisiert und schmilzt bei 234-239° (Zers. und Gasentwicklung).

4,858 mg Substanz	12,750 mg CO ₂	3,750 mg H ₂ O
3,159 mg "	0,159 ccm N ₂	23°/727 mm
10,615 mg "	6,100 mg AgCl	

C ₁₅ H ₂₂ NCl (251,8)	Ber. C 71,55 H 8,81 N 5,56 Cl 14,08
	Gef. 71,60 8,64 5,55 14,20

Quartäres Ammoniumjodid XLVI: Aus der Base XIV und CH₃J in Methanol. Farblose Blättchen von Schmp. 204-207° (aus Methanol/Essigester 2:1).

5,263 mg Substanz	10,170 mg CO ₂	3,070 mg H ₂ O
2,981 mg "	0,128 ccm N ₂	31°/724 mm
11,488 mg "	7,670 mg AgJ	

C ₁₆ H ₂₄ NJ (357,3)	Ber. C 53,79 H 6,77 N 3,92 J 35,52
	Gef. 52,79 6,54 4,59 36,08

1-Methyl-9-phenyl-octahydro-indolon-(2) (XLIV)

6 g Lactam IV, 100 mg PdCl₂ und etwas Tierkohle wurden in 50 ccm Äthanol in der Schüttelente mit Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung setzte erst beim Aufheizen auf 50° ein und erforderte 4 Stdn.; aufgenommen 694 ccm H₂ (berechnet 676 ccm). Die Lösung wurde filtriert und eingeeengt, der Rest i.Hochvak. destilliert. Die hydrierte Verbindung ging bei 140-146°/0,05 mm als hochviskose farblose Flüssigkeit über und erstarrte nach 3 Tagen zu einer wachsartigen Masse. Da sich diese nicht umkristallisieren ließ, wurde sie erneut destilliert, Sdp. 139-142°/0,05 mm.

3,779 mg Substanz	10,749 mg CO ₂	2,812 mg H ₂ O
3,134 mg "	0,183 ccm N ₂	35°/720 mm
C ₁₅ H ₁₉ NO (229,3)	Ber. C 78,56 H 8,35 N 6,11	
	Gef. 77,94 8,33 6,15	

1-Methyl-9-phenyl-octahydroindol (XLV)

(durch LiAlH_4 -Reduktion von XLIV)

In einem Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 2 g LiAlH_4 in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 3,9 g 1-Methyl-9-phenyl-octahydro-indolon-(2) (XLIV) in 50 ccm des gleichen Lösungsmittels getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 3 Stdn. gerückflußt. Dann wurde nach der auf Seite 66 detaillierten Vorschrift zer-
setzt. Nach Befreien vom Lösungsmittel wurde mit äthanolischer HCl versetzt und das Hydrochlorid der Base XLV gewonnen. Ausb. 3,6 g (83% d.Th.); Schmp. 234-239° (Zers.). Der Mischschmp. mit dem auf Seite 73 beschriebenen Präparat wird nicht erniedrigt.

4,808 mg Substanz	12,600 mg CO_2	3,780 mg H_2O
3,088 mg "	0,168 ccm N_2	30°/732 mm
10,040 mg "	5,580 mg AgCl	

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl}$ (251,8)	Ber. C	71,55	H	8,81	N	5,56	Cl	14,08
	Gef.	71,50		8,80		5,90		13,74

9-Phenyl-octahydro-indolon-(2) (XLVIII)

7,7 g der Verbindung XLII und 100 mg PdCl_2 werden unter Zusatz von etwas Tierkohle in 60 ccm warmem Eisessig gelöst und bei 80° hydriert. Nach etwa 3 Stdn. ist die berechnete Menge H_2 von 908 ccm aufgenommen. Dann wird die Lösung vom Katalysator abfiltriert und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Beim Versetzen mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und Kühlen erhält man farblose Kristalle, die in organischen Lösungsmitteln außer Äther und Ligroin leicht löslich sind. Sie wurden aus Essigester/Petroläther 2:1 umkristallisiert und hatten einen Schmp. von 116-117°; Ausb. 7 g (90% d.Th.).

4,812 mg Substanz	13,810 mg CO ₂	3,390 mg H ₂ O
2,951 mg "	0,178 ccm N ₂	30°/727 mm
C ₁₄ H ₁₇ NO (215,3)	Ber. C 78,10	H 7,96 N 6,51
	Gef. 78,30	7,88 6,50

Der Lactam-Ring in XLVIII ließ sich weder durch Kochen mit Mineralsäuren oder mit Laugen, noch durch Benzoylieren nach Schotten-Baumann öffnen.

9-Phenyl-octahydroindol (IL)

2,5 g LiAlH_4 werden in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert, die sich in einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter befinden. Dazu kommt tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 9,5 g XLVIII in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran, wobei schwache Erwärmung beobachtet wird. Das Gemisch wird 3 aufeinanderfolgende Arbeitstage unter Rückfluß gekocht, wobei an den beiden letzten Tagen noch je 1 g LiAlH_4 zugefügt wird. Bei der Zersetzung verfährt man wie auf Seite 66 beschrieben. Die Base IL siedet bei $112-113^\circ/0,4 \text{ mm}$; sie ist eine farblose Flüssigkeit von ganz schwach basischem Geruch. Ausb. 8,3 g (93% d.Th.).

4,612 mg Substanz	14,090 mg CO_2	3,910 mg H_2O
3,200 mg "	0,207 ccm N_2	$29^\circ/724 \text{ mm}$
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$ (201,3)	Ber. C 83,53 H 9,51 N 6,96	
	Gef. 83,34 9,49 6,97	

Hydrochlorid: Aus Äthanol/Essigester 2:1 farblose Blättchen vom Schmp. $213,5-214,5^\circ$.

5,215 mg Substanz	13,520 mg CO_2	3,980 mg H_2O
3,022 mg "	0,159 ccm N_2	$27^\circ/726 \text{ mm}$
10,083 mg "	6,190 mg AgCl	
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NCl}$ (237,8)	Ber. C 70,72 H 8,48 N 5,89 Cl 14,91	
	Gef. 70,72 8,54 5,72 15,18	

LiAlH_4 -Reduktion des 9-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-indolon-(2)

3 g LiAlH_4 wurden in einem Dreihalskolben in 300 ccm absol. Äther suspendiert. Zwischen Kolben und Kühler wurde ein Extraktor gesetzt, dessen Hülse mit 10 g des Lactams XLII beschickt war. Nach 16 Stdn. Kochen war die Extraktion immer noch nicht beendet, es befanden sich noch 1,2 g Lactam in der Hülse. Der Kolbeninhalt wurde, wie auf Seite 66 angegeben, zersetzt und destilliert. Bei $118-120^\circ/1 \text{ mm}$ ging eine farblose Flüssigkeit über, die zur Analyse redestilliert wurde; Ausb. 4,4 g (53% d.Th. bez. auf umgesetztes Lactam). Im Kolben verblieb bei der ersten Destillation ein ziemlicher Rückstand, aus dem jedoch keine weitere Verbindung isoliert werden konnte.

5,022 mg Substanz	15,400 mg CO ₂	4,010 mg H ₂ O			
3,187 mg "	0,208 ccm N ₂	29°/724 mm			
C ₁₄ H ₁₉ N (201,3)	Ber. C 83,53	H 9,51	N 6,96		
	Gef. 83,66	8,94	7,03		

Erst nach wochenlangem Stehen mit äthanolischer HCl bildete die Base ein Hydrochlorid vom Schmp. 213-214° (aus Methanol/Essigester 2:1). Der Mischschmp. mit dem im vorhergehenden Versuch beschriebenen Salz wird nicht erniedrigt.

1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-anilid (L)

5 g 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) wurden zusammen mit 4 ccm Anilin, 2 ccm Methanol und 2 ccm Wasser in einem Einschlußrohr 4 Stdn. auf 160-170° erhitzt. Der schwach gefärbte Rohrinhalt wurde wie üblich aufgearbeitet. Beim Einengen schieden sich aus der Lösung farblose Kristalle ab, die aus Essigester umkristallisiert wurden; Schmp. 135-138°. Ausb. 4,9 g (68% d.Th.). Die Substanz verändert sich auch bei mehrstündigem Erhitzen auf 200°/0,1 mm nicht.

5,161 mg Substanz	13,875 mg CO ₂	3,570 mg H ₂ O			
2,892 mg "	0,156 ccm N ₂	26°/719 mm			
C ₁₅ H ₁₉ NO (245,3)	Ber. C 73,44	H 7,81	N 5,71		
	Gef. 73,34	7,74	5,83		

Tetralon-(1)-essigsäure-(2)-amid (LI)

Ein Einschlußrohr wurde mit 5 g Tetralon-(1)-essigsäure-(2), 4 ccm conc. wässr. Ammoniak und 3 ccm Wasser beschickt und 5 Stdn. auf 150° erhitzt. Der dunkelbraune, teilweise verkohlte Rohrinhalt wurde mit Ammonsulfat versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die organische Lösung wurde nach Waschen mit verd. HCl und mit NaHCO₃-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach mehrtägigem Stehen schied sich eine kleine Menge Kristalle ab, die durch Umkristallisieren nicht von gefärbten Nebenprodukten befreit werden konnte. Die Verbindung ließ sich i.Vak. bei 200-210°/0,01 mm sublimieren und konnte durch anschließendes Umkristallisieren aus Essigester rein erhalten werden. Sie bildet farblose Blättchen von starkem Glanz und schmilzt bei 168-169° unter Grünfärbung.

4,408 mg Substanz	11,520 mg CO ₂	2,640 mg H ₂ O
2,775 mg "	0,168 ccm N ₂	26°/732 mm
C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203,2)	Ber. C 70,91 H 6,45 N 6,89	
	Gef. " 71,30 6,70 6,66	

Tetralon-(1)-essigsäure-(2)-anilid (LII)

2 g Tetralon-(1)-essigsäure-(2) und 2 ccm Anilin wurden zusammen mit 1 ccm Wasser in ein Einschlußrohr gebracht und dieses 5 Stdn. auf 155-165° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung des dunkel gefärbten Rohrinhalts schieden sich - auch erst nach einigen Tagen - Kristalle ab. Diese konnten trotz mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 2:1 nicht von einer schwachen Färbung befreit werden; rötliche durchsichtige Platten vom Schmp. 118-119°.

4,819 mg Substanz	13,660 mg CO ₂	2,650 mg H ₂ O
3,108 mg "	0,148 ccm N ₂	26°/732 mm
C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ (279,3)	Ber. C 77,39 H 6,13 N 5,01	
	Gef. 77,34 6,15 5,24	

1-Methyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXII)

5 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) und 7 ccm 33-proz. wässr. Methylamin-Lösung wurden im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 150-160° erhitzt. der homogene Rohrinhalt wurde destilliert; die Verbindung LXII ging als farblose Flüssigkeit bei 144°/10 mm über. Ausb. 4,3 g (90% d.Th.)

4,079 mg Substanz	10,824 mg CO ₂	3,272 mg H ₂ O
3,220 mg "	0,256 ccm N ₂	30°/719 mm
C ₁₀ H ₁₅ NO (165,2)	Ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48	
	Gef. 72,41 8,98 8,48	

2 g der Verbindung LXII wurden mit 10 ccm halbc. HCl und 5 ccm Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand mit Wasser und Äther behandelt, die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft. Es schied sich farblose Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) ab, die nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 2:1 bei 54° schmolz. Der Mischschmp. mit einer authentischen Probe wird nicht erniedrigt.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Cyclohexanon-(2)-
propionsäure-(1)-methylanilids (LXIV)

Einige Tropfen der Verbindung LXII wurden in Äthanol gelöst und mit etwas Äthanolischer, schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung kurz am Wasserbad erwärmt. Nach einigen Stdn. fiel ein gelber Niederschlag aus, die Fällung war erst am nächsten Tag vollständig. Die Verbindung ist schwerlöslich und wurde aus Pyridin/Essigester 1:1 umkristallisiert. Sie bildet gelbe, verfilzte Nadeln und schmilzt bei 188-191° (Zers.).

4,124 mg Substanz	7,985 mg CO ₂	2,080 mg H ₂ O			
2,953 mg "	0,532 ccm N ₂	29°/724 mm			
C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₅ (363,4)	Ber. C 52,88	H 5,83	N 19,28		
	Gef. 52,82	5,64	19,40		

1-Phenyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXIII)

2,7 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1), 2 ccm Anilin und 1 ccm Methanol wurden im Einschlußrohr 5 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt mit Wasser und Essigester behandelt und die organische Phase wie üblich aufgearbeitet. Da die Verbindung LXIII aus der eingeeengten Lösung nur zum Teil auskristallisierte, wurde die Lösung i.Vak. destilliert. Die Fraktion von 150-154°/1 mm erstarrte in der Vorlage zu einer farblosen kristallinen Masse; Ausb. 2,7 g (72% d.Th.). Die Verbindung schmilzt - aus wässr. Methanol umkristallisiert - bei 115,5-116,5°. Sie reagiert mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin analog LXII und regeneriert beim Kochen mit Säuren ebenfalls die Ausgangsprodukte.

5,030 mg Substanz	14,650 mg CO ₂	3,430 mg H ₂ O			
3,091 mg "	0,178 ccm N ₂	30°/728 mm			
C ₁₅ H ₁₇ NO (227,3)	Ber. C 79,26	H 7,54	N 6,16		
	Gef. 79,46	7,63	6,21		

Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV)

Die klare Lösung von 5 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) in 4 ccm conc. wässr. Ammoniak wird in ein Rohr eingeschmolzen und 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen haben sich im Rohr lange farblose Nadeln des Lactams LXV abgeschieden. Ausb. 3,3 g

(75% d.Th.). Aus der Lösung kann durch Ansäuern noch eine weitere Menge von 0,5 g gewonnen werden. Die Verbindung ist in den üblichen organischen Solventien außer Petroläther gut löslich. Sie wurde aus wässr. Äthanol umkristallisiert und schmilzt bei 143-144°. Die Ringöffnung mit Mineralsäuren verläuft wie bei LXII, mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin reagiert die Verbindung nicht.

4,798 mg Substanz	12,630 mg CO ₂	3,710 mg H ₂ O
2,911 mg "	0,257 ccm N ₂	29°/733 mm
C ₉ H ₁₃ NO (151,2)	Ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26	
	Gef. 71,83 8,65 9,62	

cis-Octahydro-carbostyryl (LXVI)

Die Lösung von 1 g Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV) in 20 ccm Äthanol wurde mit 50 mg PtO₂ und einer Spatelspitze Kohle versetzt und in einer Schüttelente bei 60° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nach 5 Stdn. 169 ccm (berechnet 177 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingengt und mit wenig Wasser versetzt. Nach längerem Stehen im Eisschrank hatten sich 0,87 g (86% d.Th.) der Verbindung LXVI abgeschieden. Die Substanz löst sich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, auch in Wasser; nur in Petroläther ist sie schwer löslich. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 1:1 wurde sie in Form farbloser kurzer Nadeln vom Schmp. 128-129° erhalten.

5,039 mg Substanz	13,090 mg CO ₂	4,380 mg H ₂ O
2,952 mg "	0,257 ccm N ₂	34°/721 mm
C ₉ H ₁₅ NO (153,2)	Ber. C 70,55 H 9,87 N 9,14	
	Gef. 70, 89 9,73 9,19	

cis-Decahydro-chinolin (LXVII)

0,25 g cis-Octahydro-carbostyryl (LXVI) wurden in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren zu einer Aufschlämmung von 0,5 g LiAlH₄ in 35 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Danach wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht und abkühlen gelassen. Die Zersetzung erfolgte nach der auf Seite 66 beschriebenen Methode. Aus der eingengten, mit äthanolischer HCl versetzten Lösung konnten 0,19 g des Hydrochlorids von LXVII gewonnen werden; Schmp. 224-225° (aus Methanol/Aceton 2:1).

4,980 mg Substanz	11,280 mg CO ₂	4,520 mg H ₂ O				
2,886 mg "	0,215 ccm N ₂	30°/727 mm				
10,081 mg "	8,140 mg AgCl					
C ₉ H ₁₈ NCl (175,7)	Ber. C 61,52	H 10,33	N 7,97	Cl 20,18		
	Gef. 61,79	10,16	8,03	19,96		

LiAlH₄-Reduktion des Δ^9 -Hexahydro-carbostyrils (LXV);

Isolierung des trans-Decahydro-chinolins (LXVIII) und

des trans-2-Oxy-decahydro-chinolins (LXIX)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 5 g LiAlH₄ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu wurden im Verlaufe von 1/2 Stde. 10 g LXV in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran zugetropft und anschließend 8 Stdn. gerückflußt. Nach dem üblichen Aufarbeiten (Seite 66) und Einengen hinterblieb eine basische Flüssigkeit, aus der sich über Nacht eine feste Substanz (1,6 g) abschied. Diese wurde abfiltriert und aus Äthanol/Aceton 2:1 umkristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 151-152°. Die Verbindung LXIX löst sich gut in Alkoholen und in Säuren, schlecht dagegen in Essigester, Tetrahydrofuran, Aceton und Petroläther. Sie reagiert nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin und anderen Aldehyd-reagentien.

5,011 mg Substanz	12,770 mg CO ₂	4,920 mg H ₂ O			
2,954 mg "	0,254 ccm N ₂	29°/721 mm			
C ₉ H ₁₇ NO (155,2)	Ber. C 69,63	H 11,04	N 9,03		
	Gef. 69,52	10,99	9,22		

Das nach dem Abtrennen von LXIX hinterbleibende Filtrat wurde i. Vak. destilliert. Der Sdp. bei 10 mm zog sich von 85-140°, die höhersiedenden Anteile erstarren schon im Rohr zu Kristallen der Verbindung LXIX. Das farblose Destillat (6,3 g) wurde durch Ausfrieren möglichst von weiterem LXIX befreit und erneut destilliert. Die Fraktion von 84-90°/10 mm war eine leichtbewegliche, stark basisch riechende Flüssigkeit, die an der Luft begierig CO₂ anzog. Aus ihr wurde mit alkohol. HCl das Hydrochlorid von LXVIII bereitet; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Aceton 2:1 feine Nadeln vom Schmp. 270-273°.

5,046 mg Substanz	11,360 mg CO ₂	4,570 mg H ₂ O
2,921 mg "	0,216 ccm N ₂	25°/724 mm
10,256 mg "	8,500 mg AgCl	

C ₉ H ₁₈ NCl (175,7)	Ber.	C	61,52	H	10,33	N	7,97	Cl	20,18
	Gef.		61,38		10,13		8,07		20,48

Die Verbindungen LXVIII und LXIX entstehen bei der Reduktion annähernd im Verhältnis 2:1. Sie sind schwer quantitativ voneinander zu trennen.

N-Benzoyl-2-oxy-decahydro-chinolin (LXX)

0,5 g 2-Oxy-decahydro-chinolin (LXIX) wurden in einer 150 ccm Schliffflasche in 50 ccm 15-proz. Natronlauge suspendiert und auf 0° gekühlt. Dann kamen teilweise unter öfterem Schütteln 5 ccm Benzoylchlorid dazu. Über Nacht hatten sich aus der alkalischen Lösung farblose Kristalle abgeschieden, die abgesaugt wurden (0,44 g); aus Essigester farblose Prismen oder Tafeln vom Schmp. 131-132°. Die Verbindung löst sich nicht in Säuren und reagiert nicht mit Aldehydeagentien.

5,228 mg Substanz	14,230 mg CO ₂	3,770 mg H ₂ O				
2,985 mg "	0,149 ccm N ₂	25°/727 mm				
C ₁₆ H ₂₁ NO ₂ (259,3)	Ber. C	74,10	H	8,16	N	5,40
	Gef.	74,37		8,08		5,47

trans-Decahydro-chinolin (LXVIII) durch Reduktion von LXIX

0,2 g 2-Oxy-decahydro-chinolin (LXIX) wurden in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und diese Lösung auf einmal zu 0,5 g LiAlH₄ in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Dann wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach Erkalten wie üblich (seite 66) zersetzt. Nach dem Einengen und Versetzen mit äthanolischer HCl konnte eine kleine Menge Hydrochlorid erhalten werden, das nach Umkristallisieren aus Methanol/Aceton 2:1 bei 269-271° schmolz; Mischschmp. mit dem auf Seite 80 erhaltenen Präparat 269-272°.

Reaktion von Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) mit β -Naphthylamin; Isolierung des Di- β -naphthylamins (LXXI)

3,2 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) und 3,5 g β -Naphthylamin wurden unter Zusatz von 1,5 ccm Methanol und 1,5 ccm Wasser im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Der Rohrinhalt schied beim Einrühren in verd. HCl eine schmierige, dunkle Substanz ab. Beim Behandeln mit Essigsäure/Wasser/Methanol lösten sich die schmierigen Anteile und es hinterblieb eine fast farblose feste Substanz. Diese wurde nach dem Umkristallisieren aus Essigester in Form silberglänzender Blättchen vom Schmp. $172-173^{\circ}$ erhalten. Die Lösungen in organischen Solventien fluoreszieren blau.

4,971 mg Substanz	16,290 mg CO ₂	2,480 mg CO ₂
2,904 mg "	0,142 ccm N ₂	35°/720 mm
C ₂₀ H ₁₅ N (269,3)	Ber. C 89,18 H 5,61 N 5,20	
	Gef. 89,39 5,58 5,15	

N,N'-Di-2-keto- Δ^9 -octahydro-chinolyl (LXXIII)

Ein Einschlußrohr wurde mit 5 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1), 0,8 g 92-proz. Hydrazinhydrat, 2 ccm Methanol und 1 ccm Wasser beschickt und 4 Stdn. auf $160-170^{\circ}$ erhitzt. Der schwach rot gefärbte homogene Rohrinhalt wurde in Essigester aufgenommen, mit verd. Essigsäure, Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Beim Einengen fielen schon in der Wärme farblose Kristalle aus, die sich aus Essigester umkristallisieren ließen; Schmp. $198-199^{\circ}$, Ausb. 0,45 g (etwa 10% d. Th.).

5,255 mg Substanz	13,900 mg CO ₂	3,790 mg H ₂ O
3,012 mg "	0,267 ccm N ₂	30°/720 mm
C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ (300,4)	Ber. C 71,97 H 8,05 N 9,33	
	Gef. 72,17 8,07 9,46	

1,2-[N,N'-Di-2-keto- Δ^9 -octahydro-chinolyl]-äthan (LXXIV)

6,5 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) und 1,5 g Äthylendiaminhydrat wurden in einem Rohr 4 Stdn. auf $150-155^{\circ}$ erhitzt. Der Rohrinhalt wurde anschließend im Säbelkolben destilliert. Die Fraktion bei $205^{\circ}/0,01$ mm erstarrte sofort und war das gewünsch-

te Bis-Lactam LXXIV. Ausb. 3,2 g (51% d.Th.). Die Verbindung ließ sich aus wässr. Methanol umkristallisieren und schmolz dann bei 145-147°. Beim Kochen mit Mineralsäuren regenerierte sie die Ausgangsstoffe.

4,858 mg Substanz	13,030 mg CO ₂	3,750 mg H ₂ O
2,898 mg "	0,236 ccm N ₂	29°/720 mm
C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ (328,4)	Ber. C 73,13	H 8,59 N 8,53
	Gef. 73,18	8,64 8,72

1,4-[N,N-Di-2-keto-Δ⁹-octahydro-chinolyl]-benzol (LXXV)

Ein Gemenge aus 4 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1), 1,27 g p-Phenylendiamin, 3 ccm Methanol und 2 ccm Wasser wurde im geschlossenen Rohr 4 Stdn. auf 130-140° erhitzt. Der dunkelviolet- te, dickflüssige Rohrinhalt wurde mit etwas Methanol versetzt und in verd. HCl eingerührt. Dabei schieden sich Flocken ab, die nach dem Trocknen ein schwach violettes Pulver ergaben. Diese extrem schwerlösliche Substanz ließ sich durch Umkristalli- sieren aus Pyridin oder aus Eisessig nicht reinigen. Sie wurde bei 225-235° Badtemperatur und 0,01 mm Druck sublimiert und dann aus viel siedendem Äylol umkristallisiert; schmutzig-weiße Blättchen, die bei 222-226° (Zers.) schmelzen.

5,065 mg Substanz	14,335 mg CO ₂	3,370 mg H ₂ O
3,121 mg "	0,217 ccm N ₂	31°/721 mm
C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ (376,5)	Ber. C 76,56	H 7,50 N 7,44
	Gef. 77,04	7,53 7,41

10-Methyl-Δ⁸-hexahydro-carbostyrl (LXXVI)

Eine Lösung von 14 g 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) in 7,5 ccm conc. wässr. Ammoniak wurde im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 150-160° erhitzt. Der zweiphasige Rohrinhalt wurde bis zur Homogenität mit methanol versetzt und dann gekühlt. Es schieden sich farblose Kristalle der Verbindung LXXVI ab; Ausb. 2,6 g (23% d.Th.). Zur Reinigung wurde der Stoff einmal bei 140-145°/ 0,3 mm sublimiert; farblose Blättchen von starkem Glanz, die im zugeschmolzenen Röhrchen bei 130° zu schmelzen beginnen und bei 155° vollkommen geschmolzen sind. Mit 2,4-Dinitro-phenyl- hydrazin erfolgt keine Reaktion, von Mineralsäuren in der Wär- me wird die Verbindung hydrolytisch gespalten.

3,918 mg Substanz	10,470 mg CO ₂	3,180 mg H ₂ O
3,004 mg "	0,233 ccm N ₂	27°/731 mm
C ₁₀ H ₁₅ NO (165,2)	Ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48	
	Gef. 72,93 9,08 8,49	

1,10-Dimethyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXVII)

13 g 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) und 9 ccm 33-proz. wässr. Methylamin-Lösung wurden in einem Bombenrohr 4 Stdn. auf 150-160° erhitzt. Bei der Destillation des homogenen Rohrinhalts wurde die Verbindung LXXVII als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 151°/12 mm aufgefangen; Ausb. 9,8 g (76% d.Th.). Die Verbindung reagiert nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin; bei längerer Einwirkung von Mineralsäure in der Wärme wird der Lactamring unter Bildung der Ausgangsstoffe gespalten.

4,901 mg Substanz	13,170 mg CO ₂	4,130 mg H ₂ O
6,412 mg "	0,456 ccm N ₂	27°/728 mm
C ₁₁ H ₁₇ NO (179,3)	Ber. C 73,70 H 9,56 N 7,81	
	Gef. 73,30 9,43 7,71	

1-Phenyl-10-methyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXVIII)

11 g 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) und 7 ccm Anilin wurden zusammen mit 2 ccm Äthanol und 1 ccm Wasser in ein Rohr eingeschmolzen und 4 Stdn. auf 155° erhitzt. Der vorher homogene Rohrinhalt hat sich nach der Reaktion in zwei Phasen getrennt. Der organische Anteil wurde in Essigester aufgenommen, die Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Da auch nach zwei Wochen noch keine Kristallisation erfolgte, wurde das Produkt im Säbelkolben destilliert. Bei 158-180°/0,05 mm ging eine schwach gelb gefärbte Fraktion über, die beim Anreiben erstarrte. Aus wässr. Methanol (75%) wurde die Verbindung in Form farbloser, stark glänzender Kristalle vom Schmp. 140-142° erhalten. Ausb. 4,9 g (34% d.Th.).

4,962 mg Substanz	14,500 mg CO ₂	3,500 mg H ₂ O
3,028 mg "	0,165 ccm N ₂	28°/715 mm
C ₁₆ H ₁₉ NO (241,3)	Ber. C 79,63 H 7,94 N 5,80	
	Gef. 79,72 7,89 5,82	

1,10-Dimethyl- Δ^8 -octahydro-chinolin (LXXIX)

In einem Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 2,2 g LiAlH_4 in 70 ccm absol. Äther suspendiert. Dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 7 g LXXVII in 100 ccm absol. Äther so schnell zugetropft, daß der Kolbeninhalt schwach siedete. Nach 5-stdg. Kochen wurde, wie auf Seite 66 angegeben, zersetzt. Die Base LXXIX fiel als rotes Öl an, das bei der Destillation bei $81^\circ/2$ mm konstant überging. Ausb. 4,9 g (76% d.Th.). Die Verbindung hat einen basischen, gleichzeitig an Cyclohexanon erinnernden Geruch. Sie ist gut löslich in Essigester, Äther und Tetrahydrofuran, aber unlöslich in Alkoholen. Beim Stehen färbt sie sich bald gelb bis rot. Wegen dieser Zersetzlichkeit wurde sie nicht als solche analysiert, sondern als Salz mit Styphninsäure.

Styphnat von LXXIX: Aus Methanol tiefgelbe Nadeln vom Schmp. $159-160^\circ$.

4,223 mg Substanz	7,700 mg CO_2	2,070 mg H_2O
2,836 mg "	0,350 ccm N_2	$25^\circ/727$ mm
$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ (410,4)	Ber. C 49,75	H 5,40 N 13,65
	Gef. 49,74	5,49 13,52

1,10-Dimethyl-decahydro-chinolin (LXXX)

1,5 g der ungesättigte Base LXXIX wurden in 15 ccm Äthanol unter Zusatz von etwas HCl gelöst und in Gegenwart von 50 mg PdCl_2 und einer Spatelspitze Kohle hydriert. In 10 Min. waren 260 ccm Wasserstoff aufgenommen (berechnet 235 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingengt, es kristallisierte aber kein Hydrochlorid aus. Daraufhin wurde Wasser zugegeben, alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in Essigester aufgenommen. Aus der getrockneten und eingengten Lösung des freienamins LXXX wurden die nachfolgend angeführten Derivate bereitet.

Styphnat von LXXX: Aus Methanol gelbe Prismen vom Schmp. $208-209^\circ$.

4,146 mg Substanz	7,520 mg CO_2	2,130 mg H_2O
2,917 mg "	0,357 ccm N_2	$29^\circ/721$ mm
$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$ (412,4)	Ber. C 49,51	H 5,87 N 13,59
	Gef. 49,48	5,75 13,12

Quartäres Ammoniumjodid LXXXI: Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 260°.

3,984 mg Substanz	6,649 mg CO ₂	2,641 mg H ₂ O
3,006 mg "	0,139 ccm N ₂	25°/730 mm
10,832 mg "	7,790 mg AgJ	

C ₁₂ H ₂₄ NJ (309,2)	Ber.	C	46,61	H	7,82	N	4,53	J	41,04
	Gef.		45,54		7,85		5,09		38,89

10-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIII)

Eine Lösung von 2,5 g 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (LXXXII) in 2,5 ccm conc. wässr. Ammoniak und 2 ccm Methanol wird im verschlossenen Rohr 4 Stdn. auf 145-155° erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert die Verbindung im Rohr aus. Sie ist in den üblichen Solventien schwer löslich, nur in heißem Eisessig löst sie sich gut. Ausb. 2 g (86% d.Th.). Farblose quadratische Tafeln bis zu 1 cm Kantenlänge, Schmp. 211-213° (aus Eisessig). Beim Kochen mit HCl/CH₃COOH wird der Lactamring unter Rückbildung der Ausgangsstoffe geöffnet. Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin erfolgt keine Reaktion. Die Verbindung ließ sich nicht katalytisch hydrieren, selbst nicht im Autoklaven bei 60°atm und 150°.

5,048 mg Substanz	14,685 mg CO ₂	3,390 mg H ₂ O					
3,097 mg "	0,170 ccm N ₂	27°/731 mm					
C ₁₅ H ₁₇ NO (227,3)	Ber.	C	79,26	H	7,54	N	6,16
	Gef.		79,36		7,52		6,00

1-Methyl-10-phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIV)

3 g 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (LXXXII), 3 ccm 33-proz. wässr. Methylamin-Lösung und 2 ccm Methanol wurden in einem Einschußrohr 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Der vorher homogene Rohrinhalt bestand nach der Reaktion aus zwei Phasen. Der organische Anteil wurde in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Beim Kühlen der eingeeengten Lösung fiel die Verbindung LXXXIV kristallin an und wurde aus Methanol/Essigester 1:1 umkristallisiert; farblose schräge Prismen vom Schmp. 115,5-116,5°. Ausb. 2,4 g (82% d.Th.). Reagiert ebenfalls nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin.

4,786 mg Substanz	14,000 mg CO ₂	3,350 mg H ₂ O
3,022 mg "	0,158 ccm N ₂	28°/726 mm
C ₁₆ H ₁₉ NO (241,3)	Ber. C 79,63 H 7,94 N 5,80	
	Gef. 79,80 7,83 5,66	

8-Phenyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyryl (LXXXV)

23 g 3-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) wurden zusammen mit 11 ccm conc. wässr. Ammoniak und 5 ccm Wasser im geschlossenen Rohr 4 Stdn. auf 130-135° erhitzt. Nach der Reaktion war neben der Flüssigkeit im Rohr eine halbfeste weiße Masse, die nach einigen Tagen zu kristallinere begann. Rohausbeute 17 g (80% d.Th.). Die Substanz hat die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie das Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV). Aus Essigester kristallisiert sie in Form schlanker farbloser Prismen vom Schmp. 155-156°. Bei Normaldruck ließ sich die Verbindung LXXXV nicht hydrieren; sie reagiert auch nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Mit Salzsäure/Eisessig gekocht, entsteht wieder die 3-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1).

5,087 mg Substanz	14,800 mg CO ₂	3,410 mg H ₂ O
3,090 mg "	0,176 ccm N ₂	27°/731 mm
C ₁₅ H ₁₇ NO (227,3)	Ber. C 79,26 H 7,54 N 6,16	
	Gef. 79,50 7,51 6,23	

1-Methyl-8-phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXVI)

7 g 3-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) wurden zusammen mit 5 ccm wässr. 33-proz. Methylamin-Lösung in ein Einschlußrohr gegeben und dieses 5 Stdn. auf 145-155° erhitzt. Der Rohrinhalt bestand aus zwei Phasen und wurde wie üblich aufgearbeitet. Da die Verbindung LXXXVI keine Neigung zum Kristallisieren zeigte, wurde sie destilliert; bei 164-178°/0,1 mm wurde ein farbloses glasiges Produkt erhalten, in dem sich nach einer Woche ein kleiner Kristallkeim bildete. Nun erstarrte die Masse beim Verreiben und ließ sich aus Essigester/Petroläther 1:1 umkristallisieren; farblose kurze Nadeln vom Schmp. 52-53°. Ausb. 5,2 g (76% d.Th.)

5,039 mg Substanz	14,715 mg CO ₂	3,530 mg H ₂ O
3,307 mg "	0,158 ccm N ₂	28/721 mm
C ₁₆ H ₁₉ NO (241,3)	Ber. C 79,63 H 7,94 N 5,80	
	Gef. 79,64 7,85 5,92	

LiAlH₄-Reduktion des 8-Phenyl- Δ^9 -hexahydro-carbostyrils;

Isolierung des 2-Oxy-8-phenyl-decahydro-chinolins (LXXXVII)

In 100 ccm absol. Tetrahydrofuran in einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 5 g LiAlH₄ suspendiert. Dazu kam unter Rühren eine Lösung von 9,8 g Lactam LXXXV in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran. Dann wurde 15 Stdn. gekocht, wobei sich der Kolbeninhalt gelborange färbte. Die Umsetzung erfolgte nach der Vorschrift von V.M. Mičovič und M.L. Mihailovič (siehe Seite 66). Zur Abtrennung von nicht-basischen Bestandteilen wurde das Reaktionsprodukt in wässr. NaCl aufgenommen, ausgeäthert und der Äther verworfen. Dann wurde mit KOH alkalisch gemacht und das sich abscheidende Öl in Essigester aufgenommen. Nach Trocknen und Einengen wurde destilliert, wobei eine sehr zähe Flüssigkeit von 156-174°/4 mm erhalten wurde (7,3 g). Aus dieser schied sich beim Anreiben mit Essigester/Petroläther 1:1 eine feste Substanz aus (1,9 g), die aus wässr. Methanol (75%) in Form prachtvoller Nadeln kristallisierte; Schmp. 180°. Sie löst sich in Mineralsäuren und reagiert nicht mit Aldehydreagentien. I.Vak. ist die Verbindung schon weit unterhalb ihres Schmp. flüchtig.

5,040 mg Substanz	14,365 mg CO ₂	4,090 mg H ₂ O
3,021 mg "	0,169 ccm N ₂	25°/727 mm
C ₁₅ H ₂₁ NO (231,3)	Ber. C 77,88 H 9,15 N 6,06	
	Gef. 77,74 9,08 6,13	

Von der Verbindung LXXXVII lassen sich Derivate wie von einem Amin herstellen. Neben der Benzoylverbindung LXXXIX gewannen wir noch das Hydrochlorid und das Styphnat, weil wir diese beiden Salze zu Vergleichszwecken benötigten (siehe Seite 89).

Hydrochlorid von LXXXVII: Aus Methanol/Aceton 2:1 farblose Kristalle vom Schmp. 265°.

4,924 mg Substanz	12,160 mg CO ₂	3,680 mg H ₂ O
4,703 mg "	0,224 ccm N ₂	21°/737 mm
10,814 mg "	5,690 mg AgCl	
C ₁₅ H ₂₂ NOCl (267,8)	Ber. C 67,28 H 8,28 N 5,23 Cl 13,24	
	Gef. 67,34 8,36 5,41 13,01	

Styphnat von LXXXVII: Aus Methanol zitronengelbe Kristalle, die bei 220-222° (Zers.) schmelzen.

2,840 mg Substanz	0,312 ccm N ₂	31°/727 mm
C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₉ (476,4)	Ber. N 11,76	
	Gef. 11,80	

Das nach Abtrennung der Verbindung LXXXVII verbliebene Filtrat wurde erneut destilliert und bei 138-140°/0,3 mm eine zähe, gelbliche Flüssigkeit erhalten. Mit HCl bzw. mit Styphninsäure konnte aus dem Destillat je eine geringe Menge eines Derivates hergestellt werden, das sich aber in beiden Fällen mit den entsprechenden Derivaten von LXXXVII identisch erwies. Die zweite, bei der Reduktion entstandene, basische Verbindung, vermutlich das 8-Phenyl-decahydro-chinolin (LXXXVIII), kann also von dem Aminoalkohol LXXXVII nicht getrennt werden.

N-Benzoyl-2-oxy-8-phenyl-decahydro-chinolin (LXXXIX)

Eine Spatelspitze 2-Oxy-8-phenyl-decahydro-chinolin (LXXXVII) wurde zusammen mit 2 g Benzoylchlorid in 10 ccm Wasser suspendiert und innerhalb 1/2 Stde. unter Schütteln und Kühlen mit 20 ccm 20-proz. NaOH versetzt. Das Schütteln wurde bis zum Verschwinden des Benzoylchlorid-Geruches fortgesetzt. Es schieden sich farblose Flocken ab, die abgesaugt und getrocknet wurden. Sie ließen sich aus Essigester/Petroläther 2:1 umkristallisieren und bildeten dann farblose Kristalle vom Schmp. 149-151°. Die Verbindung LXXXIX ist unlöslich in Mineralsäuren und zeigt keine Aldehyd-Reaktionen.

4,861 mg Substanz	14,035 mg CO ₂	3,340 mg H ₂ O
5,730 mg "	0,215 ccm N ₂	23°/737 mm
C ₂₂ H ₂₅ NO ₂ (335,4)	Ber. C 78,69	H 7,51 N 4,18
	Gef. 78,78	7,69 4,20

1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-

Äthylester (XCa)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 5 g NaNH₂ (pulverisiert, in Benzol suspendiert) in einer Mischung aus 50 ccm absol. Benzol und 50 ccm absol. Tetrahydrofuran aufgeschlämmt. Dazu wurde unter Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff eine Lösung von 10 g 1,3,3-Tri-

methyl-cyclohexanon-(2) in 25 ccm absol. Benzol getropft. Danach wurde 3 Stdn. gerückflußt, wobei anfangs starke NH_3 -Entwicklung zu beobachten war. Zu der erkalteten gelbroten Suspension wurde unter Wasserkühlung eine Mischung aus 25 g β -Brom-propionsäureäthylester und 50 ccm absol. Benzol zugetropft. Die Reaktion vollzog sich unter starker Wärmetönung und wurde durch 4-stdg. Kochen beendet. Die Färbung der Reaktionsmischung war schon nach 1 Stde. verschwunden. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und destilliert. Dabei wurde ein Vorlauf bei $38-60^\circ/30$ mm aufgefangen, der den charakteristischen Geruch von Acrylsäureester besaß. Unveränderter β -Brom-propionester wurde nicht zurückgewonnen, obwohl dieser in großem Überschuß angewandt wurde. Es war also HBr -Abspaltung eingetreten. Die Hauptfraktion ging bei $151-154^\circ/11$ mm über und stellte eine farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit dar; Ausb. 10 g (60% d.Th.). Die Verbindung XCa gibt keine Derivate mit Ketonreagentien.

5,107 mg Substanz	13,050 mg CO_2	4,550 mg H_2O
$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (240,3)	Ber. C 69,96	H 10,07
	Gef. 69,72	9,97

- 1,3,3-Trimethyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (XC)

7,1 g des Esters XCa wurden mit einer Lösung von 10 g KOH in 55 ccm Wasser 4 Stdn. gekocht. Die alkalische Lösung wurde in überschüssige, kalte verd. H_2SO_4 eingetragen und die sich ölig abscheidende Säure XC in Essigester aufgenommen. Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels wurde die Verbindung destilliert. Sie ging bei $134-137^\circ/0,04$ mm als farblose Flüssigkeit über und erstarrte auch nach längerem Aufbewahren nicht. Ausb. 5,7 g (91% d.Th.). Die Säure gibt, ebenso wie ihr Ester XCa, keine Ketonreaktionen. Das Natriumsalz ist in Wasser schwer löslich.

5,184 mg Substanz	12,850 mg CO_2	4,280 mg H_2O
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (212,3)	Ber. C 67,89	H 9,50
	Gef. 67,63	9,24

9-Phenyl- Δ^7 -hexahydro-indolon-(2) (XLII)

(Durch Kondensation von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäureäthylester (IIIa) mit Ammonacetat)

Eine Mischung aus 10,5 g IIIa, 6 g Ammonacetat, 10 ccm Eisessig und 60 ccm Benzol wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde zwischen Kolben und Kühler ein Wasserabscheider gesetzt und das Kochen so lange fortgesetzt, bis sich die abgetrennte Wassermenge nicht mehr vermehrte (etwa 6 Stdn.). Nach Beendigung der Reaktion wurde der größte Teil des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Beim Versetzen des Rückstands mit etwas wässr. Methanol kristallisierte das Lactam XLII spontan aus. Nach Umkristallisieren aus Eisessig/Methanol 1:1 schmolz es bei 180-181°; der Mischschmp. mit dem auf Seite 70 beschriebenen Präparat wird nicht erniedrigt. Ausb. 7,9 g (92% d.Th.).

4,948 mg Substanz	14,305 mg CO ₂	3,140 mg H ₂ O
2,904 mg "	0,180 ccm N ₂	27°/721 mm
C ₁₄ H ₁₅ NO (213,3)	Ber. C 78,84	H 7,09 N 6,57
	Gef. 78,86	7,10 6,69

Das gleiche Ergebnis erhält man bei Verwendung des Methylesters IIIb anstelle von IIIa.

Δ^9 -Hexahydro-carbostyryl (LXV)

(Durch Kondensation von Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester mit Ammonacetat)

5 g Cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester, 3 g Ammonacetat und 5 ccm Eisessig wurden zusammen mit 30 ccm Benzol 2 Stdn. gekocht. Das Kochen wurde nach Einschalten eines Wasserabscheiders noch 3 Stdn. fortgesetzt. Dann wurde das zweiphasige Reaktionsgemisch mit Benzol und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen erhielten wir 2,7 g (72% d.Th.) an Kristallen des Lactams LXV (durch Mischschmp. mit dem auf Seite 78 beschriebenen Präparat identifiziert).

10-Phenyl- Δ^8 -hexahydro-carbostyryl (LXXXIII)

(Durch Kondensation von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (LXXXIIa) mit Ammonacetat)

Ein Gemenge aus 5 g Ester LXXXIIa, 3 g Ammonacetat, 5 ccm Eisessig und 30 ccm Benzol wurde 3 Stdn. im Sieden gehalten und nach Einschaltung eines Wasserabscheiders weitere 3 Stdn. gekocht. Aus dem eingeeengten Kolbeninhalt fielen beim Anreiben mit Methanol sofort Kristalle aus, die bei 211-212° schmolzen und sich mit dem auf Seite 86 beschriebenen Präparat als identisch erwiesen. Ausb. 3,5 g (85% d.Th.).

Δ^8 -Hexahydro-indolon-(2) (XXX)

(Durch Kondensation von Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester mit Ammonacetat)

5 g Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester wurden mit 3 g Ammonacetat, 5 ccm Eisessig und 30 ccm Benzol versetzt und 2 Stdn. ohne, dann 4 Stdn. mit Wasserabscheider gekocht. Es hatten sich 3 ccm wässr. Phase abgeschieden. Für den Fortgang der Reaktion ist die Menge der wässr. Phase kein Maßstab, da letztere aus Wasser, Essigsäure, Alkohol und Benzol in wechselnden Mengenverhältnissen besteht. Der Kolbeninhalt wurde im Wasserstrahlvakuum bis 160° Badtemperatur eingeeengt, der Rückstand schied beim Behandeln mit Methanol nach einigen Tagen eine farblose feste Substanz aus. Sie schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol/Aceton 2:1 bei 235-240°, der Wischschmp. mit dem auf Seite 67 beschriebenen Präparat wird nicht erniedrigt.

Bei allen Kondensationen mit Ammoniumacetat wird zweckmäßig zuerst einige Stunden ohne Wasserabscheider gekocht, weil im anderen Falle das Ammonacetat sich in der wässr. Phase des Abscheiders ansammelt und damit der Reaktionsmischung entzogen wird.

Cyclopentanon-(2)-buttersäure-(1)-p-toluidid (XCVI)

in Einschlußrohr wurde mit 4,5 g p-Toluidin, 7,2 g Cyclopentanon-(2)-buttersäure-(1), 2 ccm Äthanol und 1 ccm Wasser beschickt und 4 Stdn. auf 155° erhitzt. Nach Erkalten hatten sich im Rohr reichlich farblose Kristalle abgeschieden, die abfiltriert und aus Essigester umkristallisiert wurden; Schmp. 120-

122°, Ausb. 6,6 g (60% d.Th.). Die Verbindung wird durch längeres Erhitzen auf 150°/0,1 mm nicht verändert.

5,023 mg Substanz	13,625 mg CO ₂	3,590 mg H ₂ O
3,050 mg "	0,158 ccm N ₂	22°/723 mm
C ₁₆ H ₂₁ NO ₂ (259,3)	Ber. C 74,10 H 8,16 N 5,40	
	Gef. 74,00 8,00 5,70	

Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-buttersäure-(1)-

diäthylester (C)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 6,7 g granuliertes Natrium mit einer Mischung aus 200 ccm absol. Toluol und 50 ccm absol. Benzol bedeckt. Dazu wurden 50 g Cyclohexanon-(2)-carbonsäureäthylester-(1) getropft und dann 2 Stdn. bei 110-120° gerührt. Dabei fiel das Natriumsalz des Cyclohexanon-(2)-carbonesters-(1) voluminös aus. Zu der erkalteten Suspension kamen unter Rühren 58 g γ -Brom-buttersäureäthylester; anschließend wurde 16 Stdn. kräftig gekocht und dabei gerührt. Dann wurde der Kolbeninhalt in verd. HCl gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Ester C destilliert; farblose Flüssigkeit vom Sdp. 141-142°/0,08 mm. Ausb. 52 g (62% d.Th.).

5,032 g Substanz	11,640 mg CO ₂	3,900 mg H ₂ O
C ₁₅ H ₂₄ O ₅ (284,3)	Ber. C 63,36 H 8,51	
	Gef. 63,11 8,68	

Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1) (XCVIII)

50 g des Diesters C wurden mit 100 ccm conc. HCl 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei wurden nach je 4 Stdn. jeweils noch 20 ccm conc. HCl zugegeben. Danach wurde die Salzsäure im Wasserstrahlvakuum abgezogen und der Rückstand destilliert. Die Säure XCVIII ging bei 139-141°/0,05 mm als viskose, nicht ganz farblose Flüssigkeit über, die beim Anreiben erstarrte. Sie ließ sich aus Essigester/Petroläther 1:1 umkristallisieren und bildet fettige, seidenglänzende Schuppen vom Schmp. 60-61°. Ausb. 21 g (65% d.Th.).

4,697 mg Substanz	11,240 mg CO ₂	3,730 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₆ O ₃ (184,2)	Ber. C 65,19	H 8,75
	Gef. 65,29	8,89

Semicarbazon von XCVIII: Aus Essigsäure/Äthanol 1:1 farblose Kristalle vom Schmp. 185° (Zers.).

2,979 mg Substanz	0,475 ccm N ₂	26°/732 mm
C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (241,3)	Ber. N 17,42	
	Gef. 17,54	

Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1)-p-toluidid (CI)

Eine Mischung, bestehend aus 2,5 g der Ketosäure XCVIII, 2 g p-Toluidin, 2 ccm Methanol und 1 ccm Wasser wurde im Bombenrohr 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Der rötliche homogene Rohrinhalt wurde in Essigester aufgenommen und wie üblich weiterverarbeitet. Beim Einengen schieden sich farblose Blättchen ab, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 115,5-117,5° schmolzen. Die Substanz veränderte sich auch bei längerem Erhitzen auf 170°/0,01 mm nicht.

4,940 mg Substanz	13,535 mg CO ₂	3,720 mg H ₂ O
2,912 mg "	0,140 ccm N ₂	31°/717 mm
C ₁₇ H ₂₃ NO ₂ (273,3)	Ber. C 74,69	H 8,48 N 5,12
	Gef. 74,75	8,43 5,09

Reaktion von Cyclohexanon-(2)-buttersäure-(1) mit Methyl-

amin; Isolierung der Verbindung CII

4 g der Ketosäure XCVIII wurden zusammen mit 4 ccm 33-proz. wässr. Methylamin-Lösung und 1 ccm Methanol 4 Stdn. auf 160-165° erhitzt. Der homogene Rohrinhalt wurde i.Vak. destilliert und die Fraktion von 136-143°/0,01 mm aufgefangen. Aus der hochviskosen farblosen Flüssigkeit schieden sich nach mehreren Wochen kleine Kristalle ab. Sie wurden abgesaugt und aus Benzol/Petroläther 1:1 umkristallisiert; farblose kurze Nadeln vom Schmp. 125-127°. Die Verbindung CII enthält keinen Stickstoff und löst sich in warmer Lauge.

5,360 mg Substanz	14,240 mg CO ₂	3,980 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₄ O ₂ (CII)	Ber. C 72,26	H 8,49
	Gef. 72,54	8,32

Reaktion von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) mit

Bromessigsäureäthylester

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurde eine Aufschlämmung von 2,4 g NaNH₂ in 35 ccm absol. Äther zum Sieden erhitzt. Dazu kam unter Rühren eine Lösung von 9,6 g doppelt umkristallisiertem 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) in 18 ccm absol. Äther und 8 ccm absol. Benzol. Das Kochen wurde noch 1 Stde. fortgesetzt, dann war die Ammoniak-Entwicklung beendet. Nun wurde eine Lösung von 14,1 g Bromessigsäureäthylester in 17 ccm absol. Äther tropfenweise zugefügt. Nach weiterem 2-stdg. Kochen wurde das Gemisch mit kaltem Wasser versetzt und die organische Phase wie üblich aufgearbeitet. Die Destillation lieferte ein farbloses Öl, das bei 140-145°/0,05 mm übergang; Ausb. 11 g.

Trennung der beiden isomeren Phenylcyclohexanon-essigsäuren

Das in obigem Versuch erhaltene Öl wurde mit einer Lösung von 15 g KOH in 50 ccm Methanol und 100 ccm Wasser versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde mit kaltem Wasser verdünnt und zweimal ausgeäthert, um unverseifte Anteile abzutrennen. Die wässrig-alkalische Lösung wurde in kalte verd. H₂SO₄ eingetropft und das sich dabei ausscheidende Öl in Essigester aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb eine halbfeste Masse, die trotz großer Bemühungen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Da eine Trennung so nicht zu erreichen war, wurden 5 g des Säuregemisches in 30 ccm Äthanol gelöst, mit 5 ccm 20-proz. NaOH und 2,5 g frisch dest. Benzaldehyd versetzt und zwei Tage stehen gelassen. Dann wurde die Lösung in angesäuertes Eiswasser gegossen und das ausgeschiedene Öl in Essigester aufgenommen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Gemisch durch 4-stdg. Kochen mit 50 ccm Äthanol und 1 ccm conc. H₂SO₄ verestert. Nach Aufarbeitung konnten bei der Destillation zwei Fraktionen erhalten werden; eine fast farblose Flüssigkeit bei 120-125°/0,1 mm (0,31 g) und ab 154°/0,1 mm die

Benzalverbindung CV als gelbes Öl. Da uns letztere nicht interessierte, wurde die Destillation hier unterbrochen. Die tiefersiedende Fraktion wurde mit methanolischer KOH verseift. Beim Eintragen der mit Wasser verdünnten Lösung in kalte verd. H_2SO_4 schied sich eine farblose Substanz (CVI) aus, die sich schlecht umkristallisieren ließ. Sie schmilzt bei $173-174^\circ$ (aus Benzol/Petroläther 2:1); die Verbindung CVI löst sich in heißer Lauge und reagiert nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Wegen ihrer geringen Menge konnte sie nicht weiter untersucht werden.

5,002 mg Substanz	14,305 mg CO_2	3,040 mg H_2O
$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (214,3)	Ber. C 78,47	H 6,59
	Gef. 78,00	6,80

1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) (CVII)

50 g trockenes Natriummethylat wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 200 ccm absol. Benzol überschichtet. Dazu ließ man 100 g Ameisensäureäthylester unter Kühlung in langsamem Strahl zufließen. Falls Kolbeninhalt schäumt, Zufließen unterbrechen und stärker kühlen. Schließlich wurde eine Lösung von 50 g 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) (CIII) in 100 ccm absol. Benzol - wieder unter guter Kühlung - langsam zugetropft. Dann wurde der Kolben mit einem CaCl_2 -Rohr verschlossen, öfters mit der Hand geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Dabei erstarrte der Kolbeninhalt, es schied sich das Natriumsalz der Oxymethylenverbindung CVII ab. Am nächsten Tag wurde mit 200 ccm Eiswasser zersetzt, die beiden Schichten getrennt; die Benzolschicht kann nach zweimaligem Schütteln mit verd. NaOH verworfen werden. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit Äther extrahiert, um nicht umgesetzten Ameisenester zu entfernen. Dann wurde die alkalische Lösung unter guter Kühlung bis pH 5 angesäuert und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Da das Oxymethylenketon CVII relativ gut wasserlöslich ist, mußte die wässrige Schicht gründlich ausgeäthert werden (bis zum Verschwinden der Farbreaktion mit FeCl_3). Die vereinigten Ätherlösungen wurden getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Oxymethylenketon wurde destilliert und ging bei $137-138^\circ/0,2$ mm über. Erst nach mehrmaligem Destillieren wurde es farblos, färbt sich aber beim Aufbewahren wieder gelb bis rot. Ausb. 46 g (81% d.Th.). Mit FeCl_3 gibt die Verbindung eine rotviolette Färbung.

4,898 mg Substanz	13,830 mg CO ₂	3,050 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₄ O ₂ (202,2)	Ber. C 77,20	H 6,98
	Gef. 77,05	6,97

Das 1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) muß alsbald weiterverarbeitet werden, weil beim Aufbewahren Selbstkondensation unter Bildung höhermolekularer Produkte eintritt.

1-Phenyl-3-methoxymethylen-cyclohexanon-(2) (CIX)

3 g Oxymethylenketon CVII wurden in 12 ccm Methanol gelöst. Nach 1 Stde. schießen in der Lösung prächtige farblose Nadeln empor (2,6 g). Die Verbindung ließ sich nur aus Methanol umkristallisieren, aus anderen Lösungsmitteln konnte keine feste Substanz mehr gewonnen werden; Schmp. 110-113°. Nach einigen Wochen zerfließen die Kristalle und bilden eine dunkelgelbe Schmiere. Im verschlossenen Gefäß unter Methanol aufbewahrt ist die Verbindung länger haltbar.

4,924 mg Substanz	14,000 mg CO ₂	3,270 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₆ O ₂ (216,3)	Ber. C 77,74	H 7,46
	Gef. 77,55	7,43

Versuch zur Darstellung des 1-Phenyl-3-benzoyloxymethylen-cyclohexanon-(2) (CX)

2 g Oxymethylenketon CVII wurden zusammen mit 4 ccm Benzoylchlorid in 10 ccm Wasser suspendiert. Dazu kam anteilweise unter Schütteln und Kühlen unter der Wasserleitung 25 ccm 20-proz. NaOH. Es wurde solange geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. In der alkalischen Lösung war eine gelbliche Festsubstanz ausgefallen, die abgesaugt und getrocknet wurde. Beim Umkristallisieren aus Benzol wurden glänzende Blättchen vom Schmp. 121-122° erhalten. Die Verbindung erwies sich nach Mischschmp. und Elementaranalyse als Benzoesäure.

5,113 mg Substanz	12,895 mg CO ₂	2,200 mg H ₂ O
C ₇ H ₆ O ₂ (122,1)	Ber. C 68,84	H 4,92
	Gef. 68,75	4,81

Die aus der alkalischen Lösung zunächst ausgefallene Substanz muß aber die Benzoylverbindung CX gewesen sein, denn sowohl Benzoesäure als auch das Oxymethylenketon CVII sind in Lauge löslich.

1-Phenyl-3-aminomethylen-cyclohexanon-(2) (CXI)

Zu 5 g Oxymethylenketon CVII wurden 4 ccm conc. wässr. Ammoniak gegossen. Unter starker Erwärmung schied sich aus der anfangs klaren Lösung ein Öl ab. Das Gemisch wurde bis zur Homogenität mit Methanol versetzt und stehen gelassen. Am nächsten Tag war eine gelbe kristalline Substanz ausgefallen (4,8 g). Beim Umkristallisieren aus Aceton oder aus Methanol/Wasser 3:1 wurde sie in prächtigen gelben Kristallen vom Schmp. 124-126° erhalten. Die Verbindung ist im Gegensatz zu CIX monatelang unzer setzt haltbar.

4,809 mg Substanz	13,715 mg CO ₂	3,340 mg H ₂ O
4,332 mg "	0,264 ccm N ₂	22°/732 mm
C ₁₃ H ₁₅ NO (201,3)	Ber. C 77,58	H 7,51 N 6,96
	Gef. 77,79	7,77 6,79

Bis-1-phenyl-cyclohexanon-(2)-methylen-(3)-imin (CXII)

Je 1,5 g Oxymethylenketon CVII und Aminomethylenverbindung CXI wurden in einem dickwandigen Reagensglas über freier Flamme zusammengesmolzen. Der obere Teil des Röhrchens beschlug sich mit Wasser, das krachend aus der verflüssigten Mischung entwich. Nach dem Erkalten erstarrte das Reaktionsprodukt vollständig. Es wurde zerkleinert und aus Eisessig umkristallisiert; tiefgelbe Nadelchen vom Schmp. 212-215°, Ausb. 2,5 g.

4,004 mg Substanz	11,889 mg CO ₂	2,547 mg H ₂ O
3,394 mg "	0,119 ccm N ₂	26°/726 mm
C ₂₆ H ₂₇ NO ₂ (385,5)	Ber. C 81,00	H 7,06 N 3,63
	Gef. 81,03	7,12 3,80

1-Phenyl-3-methylanilinomethylen-cyclohexanon-(2) (CXIII)

63 g Oxymethylenketon CVII wurden mit der zwei- bis dreifachen Menge Benzol und mit 36 g frisch destilliertem Methylanilin versetzt. Schon nach einigen Min. trübte sich das Gemisch unter Abscheidung von Wasser. Es wurde über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag mit wenig Na₂SO₄ getrocknet. Dann wurde das Benzol im Wasserstrahlvakuum abgezogen und schließlich die Badtemperatur auf 200-220° gesteigert. In 1/2 Stde. wurde so der größte Teil des überschüssigen Methylanilins entfernt. Der Rückstand wurde noch warm in eine Porzellanschale gegossen und mit etwas

Methanol angerieben. Er erstarrte beim Abkühlen zu einer steinharten Masse, die sich in den üblichen Lösungsmitteln außer Petroläther gut löste. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 87-87,5°; Rohausb. 90 g (99% d.Th.). Die Verbindung CXIII ließ sich bei 240-244°/0,3 mm unzersetzt destillieren. Sie gibt kein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

4,408 mg Substanz	14,515 mg CO ₂	3,190 mg H ₂ O
4,122 mg "	0,171 ccm N ₂	24°/735 mm
C ₂₀ H ₂₁ NO (291,4)	Ber. C 82,44	H 7,26 N 4,81
	Gef. 82,42	7,43 4,61

1-Phenyl-3-cyan-cyclohexanon-(2) (CXV)

5 g Oxymethylenverbindung CVII wurden in 8 ccm Eisessig gelöst und mit 1,71 g fein gepulvertem Hydroxylammoniumchlorid versetzt. Das Gemisch wurde in einem Reagensglas 5 Min. zum Sieden erhitzt, dabei entwich HCl. Dann wurde das Reaktionsprodukt in Benzol aufgenommen, mehrmals mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet. Der nach Abziehen des Benzols verbleibende Rest wurde 1. Vak. destilliert. Die Verbindung CXV ging bei 134-136°/0,1 mm über und erstarrte nach einigen Tagen zu farblosen Kristallen. Diese zeigten, aus Benzol/Petroläther 2:1 umkristallisiert, einen Schmp. von 56-58°. Die Verbindung ist unlöslich in Lauge und gibt mit FeCl₃ in Methanol eine dunkelviolette Färbung.

5,181 mg Substanz	14,890 mg CO ₂	3,030 mg H ₂ O
2,970 mg "	0,197 ccm N ₂	28°/721 mm
C ₁₃ H ₁₃ NO (199,2)	Ber. C 78,36	H 6,57 N 7,03
	Gef. 78,38	6,54 7,14

2 g der Verbindung CXV wurden mit 10 ccm Eisessig und 10 ccm conc. HCl 6 Stdn. gekocht. Danach wurde im Wasserstrahlvakuum eingeeengt; der Rückstand lieferte ein orangerotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 138°. Der Mischschmelzpunkt mit einem authentischen 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) wurde nicht erniedrigt. W.E. Bachmann, G.J. Fujimoto und L.B. Wick ⁷¹⁾ geben einen Schmp. von 138-139° an.

71) J. Amer. chem. Soc. 72, 1997 (1950).

7-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-indazol (CXVII)

5 g Oxymethylenketon CVII wurden in 20 ccm Methanol gelöst und vorsichtig mit einer Mischung von 2 ccm Hydrazinhydrat (92-proz.) und 5 ccm Methanol versetzt. Dabei erwärmte sich die Lösung zum Sieden; sie wurde mit etwas Wasser verdünnt und in den Eisschrank gestellt. Nach 1 Tag sind Kristalle ausgefallen (4,5 g), die sich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht lösen, aber nur mit großer Verzögerung wieder auskristallisieren. Aus wässr. Methanol (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 119-124°. Die Verbindung ließ sich bei Normaldruck nicht katalytisch hydrieren.

4,814 mg Substanz	13,840 mg CO ₂	3,070 mg H ₂ O
3,041 mg "	0,440 ccm N ₂	25°/729 mm
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ (198,3)	Ber. C 78,73	H 7,12 N 14,13
	Gef. 78,46	7,14 14,14

1,7-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-indazol (CXVIIa)

Eine Mischung von 2 g Oxymethylenverbindung CVII, 6 ccm Eisessig und 1,1 g Phenylhydrazin wurde in einer Schale am Wasserbad eingedampft. Der zähe braunrote Rückstand erstarrte beim Anreiben mit Methanol (2,7 g). Durch Kochen mit Tierkohle in Äthanol wurde die Substanz entfärbt und beim Einengen in Form prächiger, farbloser Kristalle vom Schmp. 134° erhalten.

4,816 mg Substanz	14,685 mg CO ₂	2,840 mg H ₂ O
3,105 mg "	0,287 ccm N ₂	28°/738 mm
C ₁₉ H ₁₈ N ₂ (274,4)	Ber. C 83,17	H 6,61 N 10,21
	Gef. 83,20	6,60 10,18

Oxydation des 1-Phenyl-3-oxymethylen-cyclohexanon-(2) (CVII)

mit KMnO₄; Isolierung der α-Phenyl-adipinsäure (CXIX)

3,5 g Oxymethylenketon CVII wurden in 20 ccm 10-proz. Sodalösung gelöst und solange mit wässr. KMnO₄-Lösung versetzt, bis die Permanganat-Farbe bestehen blieb. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch und Braunstein schied sich ab. Letzterer wurde abfiltriert, das Filtrat angesäuert und in der Kälte stehen gelassen. Nach einigen Stdn. schied sich eine farblose Substanz ab, die abfiltriert

und getrocknet wurde (1,5 g). Sie ist in Essigester, Benzol, in Alkoholen und in heißem Wasser löslich. Aus Essigester farblose winzige Kristalle vom Schmp. 138-139°.

5,019 mg Substanz	12,020 mg CO ₂	2,950 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₄ O ₄ (222,2)	Ber. C 64,85	H 6,35
	Gef. 65,35	6,57

1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III)

Zu einer Aufschlammung von 19 g gepulvertem NaNH₂ in 250 ccm absol. Benzol wurde unter Rühren eine Lösung von 87 g Methyl-anilinomethylenverbindung CXIII in 350 ccm absol. Benzol ziemlich rasch zugetropft. Dann wurde 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich NH₃ entwickelte und der Kolbeninhalt sich unter Bildung des Natriumsalzes blutrot färbte. Nun wurde abgekühlt und unter Rühren eine Lösung von 80 g Bromessigsäureäthylester in 150 ccm absol. Benzol im Laufe von 20 Min. eingetragen. Nach weiteren 3 Stdn. Kochens unter Rückfluß war die Umsetzung beendet, was man am Übergang der Farbe des Reaktionsgemisches von rot nach gelb erkennen konnte. Am nächsten Tag wurde mit Eiswasser versetzt und die organische Schicht abgetrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzol-Lösungen wurden ohne Trocknen vom Lösungsmittel befreit. Das rote Rohprodukt CXX wurde mit 650 ccm 20-proz. KOH versetzt und 6-8 Stdn. unter kräftigem Rühren und Einleiten von Stickstoff gerückflußt. Dabei sammelte sich abgespaltenes Methylanilin an der Oberfläche der Flüssigkeit. Nach Erkalten wurden die Schichten getrennt und die wässr. Phase durch mehrmaliges Ausäthern von Unverseifbarem befreit. Beim Eintragen der wässrig-alkalischen Lösung in kalte verd. H₂SO₄ schied sich die Säure III ölig ab und erstarrte beim Kratzen mit einem Glasstab. Sie löst sich gut in sauerstoffhaltigen organischen Solventien. Rohausb. 55 g (79% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 134°.

5,397 mg Substanz	14,350 mg CO ₂	3,430 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₆ O ₃ (232,3)	Ber. C 72,39	H 6,94
	Gef. 72,54	7,11

1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1) (LXXXII)

Die Ketosäure LXXXII erhielt man durch Kondensation der Methyl-anilinomethylenverbindung CXIII mit β -Brom-propionsäureäthylester unter den gleichen Arbeitsbedingungen, wie für die Darstellung der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (III) angegeben. Es wurden folgende Mengen verwendet: 11 g NaNH_2 in 100 ccm absol. Benzol, 62 g Methylanilinomethylenketon CXIII in 200 ccm absol. Benzol, 59 g β -Brom-propionsäureäthylester in 100 ccm absol. Benzol. Die Verseifung erfolgte mit 100 g KOH in 450 ccm Wasser. Nach der Neutralisation wurden 44 g (84% d.Th.) feste rohe Säure LXXXII erhalten. In Bezug auf die Löslichkeit gilt das für die Säure III Gesagte. Aus Essigester/Petroläther 2:1 farblose Blättchen vom Schmp. 114-114,5°.

4,942 mg Substanz	13,295 mg CO_2	3,320 mg H_2O
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246,3)	Ber. C 73,14	H 7,37
	Gef. 73,39	7,52

Reaktion der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)

mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

a) Beim Erwärmen der Säure III mit äthanolischer, schwefelsaurer Reagenslösung bildete sich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon CXXIa des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)essigsäure-(1)-äthylesters (IIIa). Aus Benzol/Petroläther 2:1 rotorange Prismen vom Schmp. 158°; unlöslich in kalter Lauge oder Sodalösung.

4,734 mg Substanz	10,430 mg CO_2	2,250 mg H_2O
2,846 mg "	0,344 ccm N_2	30°/717 mm
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ (440,4)	Ber. C 60,00	H 5,49 N 12,72
	Gef. 60,12	5,32 12,84

b) Desgleichen mit methanolischer, schwefelsaurer Reagenslösung behandelt, gab die Säure III das Derivat CXXIb des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-methylesters (IIIb). Aus Benzol/Petroläther 2:1 rotorange Blättchen vom Schmp. 161°; unlöslich in kalten Alkalien. Der Mischschmp. mit CXXIa wurde stark erniedrigt.

4,826 mg Substanz	10,450 mg CO_2	2,220 mg H_2O
2,684 mg "	0,325 ccm N_2	30°/719 mm
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ (426,4)	Ber. C 59,15	H 5,20 N 13,14
	Gef. 59,08	5,15 12,91

Reaktion der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)

mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin

Die Säure LXXXII bildete mit äthanolischer schwefelsaurer Reagenslösung das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon CXXII des 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylesters (LXXXIIa). Aus Äthanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 115,5-117,5°, unlöslich in kalten Alkalien.

4,652 mg Substanz	10,395 mg CO ₂	2,420 mg H ₂ O
3,531 mg "	0,384 ccm N ₂	17°/741 mm
C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₆ (454,5)	Ber. C 60,78	H 5,77 N 12,33
	Gef. 60,96	5,82 12,48

1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (IIIa)

13 g der Säure III, 100 ccm absol. Äthanol und 4 ccm conc. H₂SO₄ wurden 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde der Ansatz auf Eis gegossen und die organische Schicht in Benzol aufgenommen. Die Benzol-Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rest destilliert. Der Ester IIIa ging bei 142-143°/0,2 mm als farblose, schwerbewegliche Flüssigkeit über. Ausb. 11 g (76% d.Th.).

4,844 mg Substanz	13,105 mg CO ₂	3,400 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₀ O ₃ (260,3)	Ber. C 73,82	H 7,74
	Gef. 73,80	7,85

1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-methylester (IIIb)

Eine nach B. Miert 72) bereitete ätherische Lösung von Diazomethan aus 12 g Nitrosomethylharnstoff wurde bei Raumtemperatur langsam unter Rühren zu einer Aufschlammung von 18 g der Säure III in 150 ccm absol. Äther getropft. Das Rühren wurde noch 1 Stde. fortgesetzt, wobei die ganze Säure in Lösung ging. Dann wurde 1/2 Stde. zum Sieden erwärmt, um überschüssiges Diazomethan zu vertreiben. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der Ester IIIb destilliert. Er ging bei 133-134°/0,05 mm als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 17,3 g (91% d.Th.).

72) Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie S. 397, Verlag Chemie, Weinheim, 1949.

4,930 mg Substanz	13,240 mg CO ₂	3,180 mg H ₂ O
C ₁₅ H ₁₈ O ₃ (246,3)	Ber. C 73,14	H 7,37
	Gef. 73,28	7,22

1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (LXXXIIa)

Der Ester LXXXIIa wurde genau so wie der entsprechende Ester IIIa der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) hergestellt. Aus 32 g Säure LXXXII wurden 29 g (81% d.Th.) 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (LXXXIIa) vom Sdp. 150-154°/0,2 mm gewonnen. E.B. Carton, H.F. Lederle, L.H. Schwartzmann und G.F. Woods ¹⁹⁾ fanden für den Ester LXXXIIa einen Sdp. von 145-149°/0,5-0,9 mm.

Enol-Lacton der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (XLI)

4 g der Ketosäure III wurden zusammen mit 7 ccm Essigsäureanhydrid und 7 ccm Acetylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. gerückflußt. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlvakuum abgezogen und diese Behandlung nach zweimaliger Zugabe von je 5 ccm absol. Benzol wiederholt. Der Rückstand wurde destilliert und ging bei 155-157°/0,6 mm als farbloses Öl über, das in der Vorlage erstarrte. Ausb. 3,5 g (94% d.Th.). Die Verbindung XLI löst sich leicht in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Petroläther. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 80-81°.

5,048 mg Substanz	14,540 mg CO ₂	3,020 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₄ O ₂ (214,3)	Ber. C 78,48	H 6,59
	Gef. 78,60	6,69

Die Verbindung XLI gibt eine positive Dayer-Probe und zeigt die für Lactone typischen Reaktionen. Sie löst sich nicht in kalten Alkalien, geht aber beim Kochen mit Laugen glatt in Lösung. Beim Ansäuern der Lösung wird die Ketosäure III zurückgewonnen. Auch im sauren Medium kann der Lactonring geöffnet werden, und zwar mit Ketonreagentien. So entsteht beim Erwärmen mit mineralsaurer äthanolischer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon CXXIa.

Anhydrid der 1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) (CXXIII)

3 g der Säure III, 15 ccm SOCl_2 und 15 ccm absol. Benzol wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. gerückflußt. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorher für das Enol-Lacton XLI beschrieben. Bei der Destillation wurde das Anhydrid CXXIII als zähes, unangenehm riechendes, gelbliches Öl vom Sdp. $154^\circ/0,5$ mm erhalten.

5,190 mg Substanz	14,355 mg CO_2	3,280 mg H_2O
$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (446,5)	Ber. C 75,31	H 6,77
	Gef. 75,46	7,07

In kalter Lauge löst sich das Anhydrid erst nach stundenlangem Schütteln. Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Äthanol entsteht beim Erwärmen augenblicklich das Derivat CXXIIa.

B-[1-Phenyl-2-oxy-cyclohexyl-(1)]-äthanol (CXXIV)

In einem Sulfierkolben wurden 1,5 g LiAlH_4 in 50 ccm absol. Äther suspendiert. Dazu kam unter Rühren eine Lösung von 4,5 g Lacton XLI in 50 ccm absol. Äther und 50 ccm absol. Tetrahydrofuran. Das Gemisch wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde unter kräftigem Rühren vorsichtig Wasser zugetropft und dann der Hydroxyd-Niederschlag mit verd. H_2SO_4 in Lösung gebracht. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, getrocknet und eingeengt. Bei der Destillation ging das Diol CXXIV von $130-135^\circ/0,3$ mm über und bildete eine farblose, hochviskose Flüssigkeit. Ausb. 3,8 g (83% d.Th.). Die Verbindung CXXIV zeigt keinerlei Ketonreaktionen mehr. Wegen ihrer halbfesten Konsistenz konnte sie nicht genügend rein erhalten werden und wurde daher durch ein Derivat charakterisiert.

p-Nitrobenzoat von CXXIV: Mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin wurde nur eine OH-Gruppe verestert. Das Derivat CXXV bildet schwach gelbliche Schuppen vom Schmp. $118-120^\circ$ (aus Methanol).

5,012 mg Substanz	12,515 mg CO_2	2,780 mg H_2O
2,804 mg "	0,100 ccm N_2	$28^\circ/735$ mm
$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (369,4)	Ber. C 68,28	H 6,28 N 3,79
	Gef. 68,10	6,21 3,91

1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI)

Ein Glasautoklav von 250 ccm Inhalt wurde mit 25 g Phenylmaleinsäureanhydrid und einer Spatelspitze Hydrochinon beschickt. Dazu wurde eine Lösung von 15 g Butadien in 50 ccm eiskaltem absol. Benzol gegeben und der Autoklav schnell verschlossen. Das Phenylmaleinsäureanhydrid blieb im Benzol suspendiert. Der Autoklav wurde im Wasserbad 36 Stdn. auf 50° erwärmt; dabei geht das Phenylmaleinsäureanhydrid mit fortschreitender Reaktion langsam in Lösung. Nach dem Erkalten wurde vom ungelösten Hydrochinon abgesaugt und das Benzol i. Vak. abgezogen; der dickflüssige Rückstand wurde destilliert. Nach einem geringen gelben Vorlauf ging das Anhydrid CXXVI bei 153°/0,2 mm über. Ausb. 24 g (73% d.Th.); farb- und geruchlose sirupöse Flüssigkeit.

5,135 mg Substanz	13,825 mg CO ₂	2,500 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₂ O ₃ (228,3)	Ber. C 73,67	H 5,30
	Gef. 73,45	5,45

1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäure (CXXVII)

Die Diensynthese wurde mit dem gleichen Ansatz, wie vorher beschrieben, durchgeführt. Der nach Linungen i. Vak. hinterbleibende zähflüssige Rückstand wurde mit 500 ccm 10-proz. KOH auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach 1 Stde. war die Verbindung zum größten Teil in Lösung gegangen. Die alkalische Lösung wurde zur Abtrennung des Unverseiften zweimal mit Benzol geschüttelt und das Benzol verworfen. Dann wurde sie unter Kühlung in überschüssige 20-proz. H₂SO₄ eingetropft. Dabei schied sich die Dicarbonsäure CXXVII fest aus; sie wurde abgesaugt, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Die rohe Säure schmolz bei 190°, die umkristallisierte bei 196°. L.E. Miller und D.J. Mann⁶⁶ geben einen Schmp. von 196-197° an. Ausb. 25 g (71% d.Th.).

1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXVIII)

a) aus 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäure (CXXVII)
In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 3,3 g LiAlH₄ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu wurde eine Lösung von 8,5 g der Dicarbonsäure CXXVII in 150 ccm des gleichen Lösungsmittels mit einer solchen Geschwindigkeit zugetropft, daß der Kolbeninhalt stets gerade im

Sieden blieb. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Stdn. gezocht und dann Abkühlen gelassen. Die schneeweiße Komplexverbindung wurde durch vorsichtige, tropfenweise Zugabe von 20 ccm Wasser zersetzt (günstig erwies sich die Verwendung von mit Tetrahydrofuran verdünntem Wasser). Dann folgten zur Lösung des abgeschiedenen $\text{Al}(\text{OH})_3$ 200 ccm 10-proz. H_2SO_4 unter Rühren und Kühlen. Die wässr. Schicht wurde im Scheidetrichter abgetrennt und ausgeäthert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol versetzt und etwas Wasser bis zur beginnenden Trübung zugefügt. Beim Abkühlen fiel der Dialkohol CXXVIII kristallin aus. Ausb. 6,7 g (89% d.Th.). Die Verbindung löst sich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Petroläther und Wasser. Nach Umkristallisieren aus wässr. Äthanol wachsartige Kristalle vom Schmp. 91° ; läßt sich an der Hochvakuumpumpe unzersetzt destillieren (Sdp. $190^\circ/0,4$ mm).

5,230 mg Substanz	14,800 mg CO_2	3,960 mg H_2O
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (218,3)	Ber. C 77,03	H 8,31
	Gef. 77,20	8,47

b) aus 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI)
Zu einer Suspension von 2,5 g LiAlH_4 in 100 ccm absol. Äther wurde eine Lösung von 12 g Anhydrid CXXVI in 120 ccm absol. Äther so schnell zugetropft, daß das Reaktionsgemisch stets im Sieden blieb. Nach weiterem 2-stdg. Kochen wurde, wie unter a) beschrieben, zersetzt und aufgearbeitet. Ausb. 10,1 g (87% d.Th.).

Reaktion von 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexen-(4)

(CXXVIII) mit gasförmigem Bromwasserstoff

In einem Rundkolben mit Kugelaufsatz und Gasableitungsrohr wurde aus siedendem Tetralin (32 g) durch langsames Zutropfen von Brom (32 g) ein kontinuierlicher HBr-Strom entwickelt. Der Bromwasserstoff wurde zuerst durch eine Waschflasche mit kaltem Tetralin und dann in eine auf 130° erhitze Schmelze des Dialkohols CXXVIII (8 g) geleitet. Die Schmelze wurde während einer Stunde langsam auf 190° erhitzt und dann 1 Stde. bei dieser Temperatur gehalten, dann war die HBr-Entwicklung beendet. Das dunkle Rohprodukt wurde in Benzol aufgenommen, mit Bikarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde das Benzol i.Vak. abgezogen und der Rest destilliert. Bei $150-152^\circ/0,07$ mm

ging ein farbloses zähes Öl über, das Brom enthält, aber chemisch vollkommen indifferent ist. So konnte z.B. mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid und mit p-Toluol-sulfochlorid kein Derivat erhalten werden, Ausb. 7,8 g.

4,539 mg Substanz	9,855 mg CO ₂	2,440 mg H ₂ O
9,736 mg "	6,510 mg AgBr	
C ₁₄ H ₁₇ OBr (281,2)	Ber. C 59,80	H 6,10 Br 28,42
	Gef. 59,23	6,02 28,46

1-Phenyl-1,2-bis-tosyloxymethyl-cyclohexen-(4) (CXXXI)

Zu 5 g des Dialkohols CXXVIII in 20 ccm trockenem Pyridin wurden innerhalb von 15 Min. unter Eiskühlung 10 g frisch umkristallisiertes p-Toluol-sulfochlorid gegeben. Gegen Ende der Zugabe schieden sich aus der zunächst klaren Lösung Kristalle von salzsaurem Pyridin aus, die beim Stehenlassen über Nacht die ganze Flüssigkeit erfüllten. Am nächsten Tag wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, wobei sich das Ditosylat CXXXI als Schmiere ausschied. Beim Anreiben mit einigen Tropfen Essigester erstarrt die Verbindung zu einer bröckeligen Masse; Ausb. 9,6 g (80% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Essigester oder aus Äthanol farblose kleine Kristalle vom Schmp. 131,5°.

4,997 mg Substanz	11,685 mg CO ₂	2,560 mg H ₂ O
9,836 mg "	8,830 mg BaSO ₄	
C ₂₈ H ₃₀ O ₆ S ₂ (526,6)	Ber. C 63,85	H 5,74 S 12,20
	Gef. 63,80	5,73 12,32

Reaktion von 1-Phenyl-1,2-bis-tosyloxymethyl-cyclohexen-(4)

mit Kaliumcyanid (Isolierung des inneren Äthers CXXXII)

Eine Mischung aus 4 g Ditosylat CXXXI, 6 ccm Dimethylformamid, 4 ccm Wasser, 2 g KCN und einer Spatelspitze KJ wurde in einem Einschlußrohr 15 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung des Rohrinhalts wurde i.Vak. destilliert und bei 140-143°/12 mm eine farblose, ätherartig riechende Flüssigkeit aufgefangen, die an chemischen Reaktionen lediglich eine positive Bayer-Probe zeigte.

4,836 mg Substanz	14,855 mg CO ₂	3,450 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₆ O (200,3)	Ber. C 83,96	H 8,05
	Gef. 83,80	7,98

1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan (CXXXVIII)

15 g des ungesättigten Diols CXXVIII wurden in 60 ccm Äthanol und 2 ccm Wasser gelöst und in Gegenwart von 150 mg PdCl_2 bei 40° hydriert. Nach 5 Stdn. betrug die Wasserstoffaufnahme 1757 ccm (berechnet 1761 ccm). Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Im Eisschrank schieden sich 14 g (93% d.Th.) des hydrierten Diols CXXXVIII ab. Es wurde aus Essigester/Petroläther 1:1 umkristallisiert und schmolz bei $91,5-92,5^\circ$. Der Mischschmp. mit dem bei 91° schmelzenden Ausgangsprodukt wird um $15-20^\circ$ erniedrigt. Der Dialkohol CXXXVIII ließ sich bei $140-150^\circ/0,1\text{mm}$ unzersetzt destillieren.

4,815 mg Substanz	13,490 mg CO_2	3,940 mg H_2O
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220,3)	Ber. C 76,32	H 9,15
	Gef. 76,42	9,16

Reaktion von 1-Phenyl-1,2-bis-oxymethyl-cyclohexan mit

gasf. Bromwasserstoff (Isolierung des inneren Äthers CXXXIV)

4,3 g Dialkohol CXXXVIII wurden in einem 25 cm langen, dickwandigen Rohr auf 120° erwärmt. Innerhalb von 2 Stdn. wurde die Temperatur auf 210° gesteigert und während dieser Zeit wurde ein kontinuierlicher Strom von gasförmigem HBr (aus 25 g Brom und 25 g Tetralin bereitet, wie auf Seite 107 beschrieben) in die Schmelze eingeleitet. Der braungefärbte Rohrinhalt wurde in Benzol aufgenommen, neutral gewaschen und getrocknet. Der nach Abziehen des Benzols verbleibende Rückstand wurde destilliert. Bei $155-159^\circ/12\text{ mm}$ ging der Äther CXXXIV über und bildete eine farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Ausb. 3,4 g (86% d.Th.)

4,742 mg Substanz	14,425 mg CO_2	3,790 mg H_2O
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ (202,3)	Ber. C 83,12	H 8,97
	Gef. 83,00	8,94

1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimid (CXXXVa)

Eine Mischung aus 10 g 1-Phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonsäureanhydrid (CXXVI), 4,75 g Ammonchlorid, 7,2 g trockenem Natriumacetat und 100 ccm Eisessig wurde 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde der Ansatz in 500 ccm Wasser gegossen und in den Eisschrank gestellt. Nach einigen Stunden hatte sich eine

farblose Festschubstanz abgesehieden, die abfiltriert und getrocknet wurde. Aus wässr. Aceton oder wässr. Methanol kristallisierte die Verbindung in Form kleiner farbloser Prismen vom Schmp. 136-138°. Sie ist in warmen Alkalilauge n löslich und wird aus diesen Lösungen mit Säure wieder ausgefällt.

4,993 mg Substanz	13,525 mg CO ₂	2,650 mg H ₂ O
3,793 mg "	0,211 ccm N ₂	21°/732 mm
C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227,3)	Ber. C 73,99	H 5,77 N 6,16
	Gef. 73,90	5,94 6,22

N-Methyl-1-phenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimid (CXXXVb)

15 g Anhydrid CXXVI, 6,6 g Methylammoniumchlorid und 8,2 g entwässertes Natriumacetat wurden in 80 ccm Eisessig gelöst und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei schied sich NaCl ab. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten in 400 ccm Wasser eingerührt; dabei schied sich das N-Methyl-imid CXXXVb in Form von Öltröpfchen ab, die bald zu einer Kristallmasse erstarrten. Ausb. 16 g (100% d.Th.). Aus Methanol oder aus Essigester farblose kleine Kristalle vom Schmp. 83-84°.

4,954 mg Substanz	13,575 mg CO ₂	2,840 mg H ₂ O
3,228 mg "	0,170 ccm N ₂	25°/727 mm
C ₁₅ H ₁₅ NO (241,3)	Ber. C 74,66	H 6,27 N 5,81
	Gef. 74,74	6,42 5,76

1,N-Diphenyl-cyclohexen-(4)-1,2-dicarbonimid (CXXXVc)

15 g Anhydrid CXXVI wurden mit 15 g Anilin, 5 g trockenem Natriumacetat und 150 ccm Eisessig vermischt und die Mischung 20 Stdn. im schwachen Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt auf Eis gegossen. Die Verbindung CXXXVc schied sich als Öl ab und erstarrte beim Anreiben mit etwas Essigester. Ausb. 19 g (95% d.Th.); aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 93-95°.

4,889 mg Substanz	14,165 mg CO ₂	2,510 mg H ₂ O
3,046 mg "	0,130 ccm N ₂	27°/728 mm
C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ (303,3)	Ber. C 79,18	H 5,66 N 4,62
	Gef. 79,04	5,75 4,65

1-Phenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIa)

5 g 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXVa) wurden in 40 ccm Methanol und 2 ccm Wasser gelöst und in Gegenwart von 100 mg PdCl_2 und etwas Tierkohle in der Schüttelente bei Raumtemperatur hydriert. In 1/2 Stde. wurden 562 ccm Wasserstoff aufgenommen (berechnet 564 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung schied beim Einengen das hydrierte Imid CXXXVIa in Form farbloser Kristalle aus; Ausb. 4,8 g (95% d.Th.). Aus Essigester farblose Platten vom Schmp. 127-128°. Die Verbindung ist löslich in Laugen.

4,964 mg Substanz	13,360 mg CO_2	2,930 mg H_2O
3,063 mg "	0,176 ccm N_2	27°/728 mm
$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229,3)	Ber. C 73,34 H 6,59 N 6,12	
	Gef. 73,45 6,41 6,26	

N-Methyl-1-phenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIb)

Eine Lösung von 13 g N-Methyl-1-phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXVb) in 50 ccm Methanol und 5 ccm Wasser wurde mit 250 mg PdCl_2 und einer Spatelspitze Tierkohle versetzt und in der Schüttelente hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte so schnell, daß sich die Lösung infolge der freiwerdenden Hydrierwärme bis zum Sieden erwärmte. Nach 15 Min. waren 1421 ccm H_2 aufgenommen (berechnet 1385 ccm). Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und mit etwas Wasser versetzt. Beim Abkühlen schied sich die Verbindung CXXXVIb kristallin ab; Ausb. 12,1 g (92% d.Th.). Aus Essigester farblose Prismen vom Schmp. 98-99°.

4,924 mg Substanz	13,380 mg CO_2	2,960 mg H_2O
3,287 mg "	0,181 ccm N_2	27°/728 mm
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243,3)	Ber. C 74,05 H 7,04 N 5,76	
	Gef. 74,19 6,73 6,00	

1,N-Diphenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIc)

12,1 g 1,N-Diphenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXVc) wurden in 50 ccm Methanol und 10 ccm Tetrahydrofuran gelöst und in Gegenwart von 150 mg PdCl_2 sowie einer Spatelspitze Tierkohle hydriert.

Nach 1 Stde. war die Hydrierung beendet (1046 ccm H₂ aufgenommen, 990 ccm berechnet). Nach Einengen der filtrierten Lösung resultierte die Verbindung CXXXVIc in Form farbloser Nadeln, die - aus Methanol umkristallisiert - bei 111,5-112,5° schmolzen; Ausb. 11 g (91% d.Th.).

5,036 mg Substanz	14,565 mg CO ₂	2,850 mg H ₂ O
2,978 mg "	0,128 ccm N ₂	27°/729 mm
C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ (305,4)	Ber. C 78,66 H 6,27 N 4,59	
	Gef. 78,91 6,33 4,69	

8-Phenyl-octahydro-isoindol (XVIIa)

In einem 250 ccm Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 3 g LiAlH₄ in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu kam unter Rühren eine Lösung von 3,5 g 1-Phenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVIa) in 75 ccm absol. Tetrahydrofuran. Das Gemisch wurde 12 Stdn. gekocht und dann - wie auf Seite 66 beschrieben - zersetzt und aufgearbeitet. Bei der Destillation ging eine farblose zähe Flüssigkeit von 120-175°/0,1-0,2 mm über, die in Säuren unlöslich war (1,7 g). Das Destillat wurde erneut mit 2 g LiAlH₄ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wurde diesmal beim Destillieren eine Fraktion von 78-92°/0,1 mm erhalten (1,2 g). Die farblose Flüssigkeit wurde zur Analyse redestilliert. Sie löste sich zwar in Mineralsäuren, enthält aber immer noch Sauerstoff.

4,420 mg Substanz	12,906 mg CO ₂	3,744 mg H ₂ O
6,491 mg "	0,373 ccm N ₂	21°/737 mm
C ₁₄ H ₁₉ N (201,3)	Ber. C 83,53 H 9,51 N 6,96	
	Gef. 79,69 9,48 6,47	

Aus dem Destillat konnte ein Pikrat gewonnen werden: Aus Aceton/Methanol 1:1 zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 169-171°.

4,318 mg Substanz	8,970 mg CO ₂	2,080 mg H ₂ O
2,876 mg "	0,317 ccm N ₂	29°/728 mm
C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₇ (430,4)	Ber. C 55,81 H 5,15 N 13,02	
	Gef. 55,85 5,31 11,94	

N-Methyl-8-phenyl-octahydro-isoindol (XVIIb)

5 g LiAlH_4 wurden in einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ccm absol. Äther suspendiert. Dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 10 g N-Methyl-1-phenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVib) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Dabei war schwache Erwärmung des Kolbeninhalts zu beobachten. Die Reaktion wurde durch 12-stdg. Kochen zu Ende geführt. Nach Zersetzen und Aufarbeiten (wie vorher) wurde die Verbindung XVIIb im Hochvakuum destilliert. Sie ging bei $111^\circ/0,3$ mm über und war eine leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit, fast ohne Geruch.

4,734 mg Substanz	14,535 mg CO_2	4,160 mg H_2O
3,029 mg "	0,186 ccm N_2	$28^\circ/727$ mm
$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ (215,3)	Ber. C 83,66 H 9,83 N 6,51	
	Gef. 83,70 9,82 6,66	

Pikrat von XVIIb: Aus Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. $112-117^\circ$.

4,119 mg Substanz	8,570 mg CO_2	1,930 mg H_2O
3,058 mg "	0,364 ccm N_2	$28^\circ/727$ mm
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ (444,4)	Ber. C 56,75 H 5,45 N 12,61	
	Gef. 56,76 5,24 12,92	

Quartäres Ammoniumsalz CXXXVII: Aus der Base XVIIb und CH_3J in Methanol. Farblose Kristalle vom Schmp. $201-203^\circ$ (aus Methanol/Aceton 2:1).

5,032 mg Substanz	9,816 mg CO_2	3,100 mg H_2O
3,043 mg "	0,122 ccm N_2	$27^\circ/728$ mm
11,225 mg "	7,300 mg AgJ	
$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NJ}$ (357,2)	Ber. C 53,79 H 6,77 N 3,92 J 35,52	
	Gef. 53,18 6,89 4,37 35,13	

2,8-Diphenyl-octahydro-isoindol (XVIIc)

Eine Lösung von 11 g 1,N-Diphenyl-hexahydro-phthalimid (CXXXVic) in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren zu einer Aufschlammung von 5 g LiAlH_4 in 100 ccm absol. Äther getropft.

Dann wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht und über Nacht stehen gelassen. Die Zersetzung und Aufarbeitung erfolgte wie auf Seite 66 beschrieben. Beim Einengen der ätherischen Lösung schied sich die Base XVIIc kristallin aus. Sie ist unlöslich in Wasser und in Alkoholen, leicht löslich in Äthern und Estern. Die Verbindung wurde aus Essigester/Methanol 2:1 umkristallisiert und bildet farblose Kristalle vom Schmp. 54-55°. Salze mit anorganischen Säuren waren nicht zu erhalten, obwohl sich die Base darin löste.

5,051 mg Substanz	16,085 mg CO ₂	3,750 mg H ₂ O
3,307 mg "	0,158 ccm N ₂	28°/721 mm
C ₂₀ H ₂₃ N (277,4)	Ber. C 86,59	H 8,36 N 5,05
	Gef. 86,87	8,31 5,14

Pikrat von XVIIc: Dunkelgelbe Kristalle, die nur in Gegenwart überschüssiger Pikrinsäure unzersetzt umkristallisiert werden können; Schmp. 148-149° (Zers.).

3,109 mg Substanz	0,313 ccm N ₂	29°/728 mm
C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₇ (506,5)	Ber. N 11,06	
	Gef. 10,90	

N,N'-Äthylen-di-1-phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXVIII)

0,85 g Äthylendiamin-Hydrat wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 1 g trockenem Natriumacetat 1 Stde. gerückflußt. Dann wurden 5 g 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI) in 40 ccm Eisessig und noch 1 g Natriumacetat dazugegeben und noch 8 Stdn. gekocht. Beim Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser schieden sich weiße Flocken der Verbindung CXXXVIII ab. Ausb. 3,8 g (72% d.Th.). Beim Umkristallisieren aus Essigester wurden farblose Kristalle vom Schmp. 165,5-166,5° erhalten.

4,895 mg Substanz	13,440 mg CO ₂	2,690 mg H ₂ O
3,054 mg "	0,168 ccm N ₂	25°/727 mm
C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₄ (480,5)	Ber. C 74,98	H 5,87 N 5,83
	Gef. 74,92	6,15 6,02

N,N'-p-Phenylen-di-1-phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalimid (CXXXIX)

Eine Mischung aus 4 g 1-Phenyl- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid (CXXVI), 0,95 g p-Phenylendiamin, 1,5 g wasserfreiem Natriumacetat und 40 ccm Eisessig wurden 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ein Teil der Verbindung CXXXIX scheidet sich schon während des Kochens ab. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in Wasser gegossen; dabei schieden sich weiße Flocken ab, die abgesaugt und getrocknet wurden. Rohausb. 4 g (86% d.Th.). Die Verbindung löst sich nur in siedendem Eisessig oder Pyridin. Aus diesen Lösungsmitteln fiel sie in Form silberglänzender Schuppen an, die bei 243-245° nach vorherigem Sintern schmolzen.

5,093 mg Substanz	14,405 mg CO ₂	2,460 mg H ₂ O
4,390 mg "	0,266 ccm N ₂	21°/732 mm
C ₃₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ (528,6)	Ber. C 77,25	H 5,34 N 5,30
	Gef. 77,28	5,41 5,25

L e b e n s l a u f

Am 6. September 1929 wurde ich, Ernst Schefczik, als Sohn des Sparkassenangestellten Johann Schefczik in Brünn, ČSR, geboren. Nach dem Besuch von vier Klassen Volksschule (1935 - 1939) und vier Klassen Oberschule (1939 - 1943) in meiner Heimatstadt trat ich 1943 in die Deutsche Höhere Staatsgewerbeschule in Brünn, Chemieabteilung, ein.

Nach dem Umsturz im April 1945 verbrachte ich wegen meiner deutschen Nationalität 12 Monate in tschechischen Konzentrationslagern. Im Mai 1946 wurde ich im Rahmen der Ausweisung der Sudetendeutschen zusammen mit meinen Eltern nach Selb in Bayern ausgesiedelt. Hier besuchte ich die 6. bis 8. Klasse der Oberrealschule und legte 1949 die Reifeprüfung ab. 1948 starb meine Mutter, 1950 verschied auch mein Vater nach schwerer Krankheit.

Im Sommersemester 1950 begann ich mit dem Chemiestudium an der Universität Erlangen. Hier legte ich im Juli 1953 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im November 1955 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seit dieser Zeit war ich mit der Anfertigung meiner Diplom-Arbeit und der vorstehenden Doktor-Arbeit beschäftigt.

